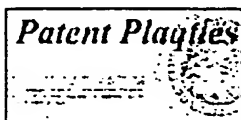


<b>Find A Loan for Me</b>			Powered by GetSmart.com
Refinancing	Second Mortgage	Debt Consolidation	



[Home](#) | [Search](#) | [Order](#) | [Shopping Cart](#) | [Login](#) | [Site Map](#) | [Help](#)



## JP4334357A2: ACYL DERIVATIVE HAVING ENZYME-INHIBITING ACTION

[View Images \(1 pages\)](#) | [View INPADOC only](#)

Country: JP Japan

Kind:

Inventor(s): HOSODA AKIHIKO  
TANABE NAOKO  
NAKAYAMA TAKAHIDE  
SEKINE YASUO  
SHIBATA MASAHIRO  
INABA JIRO  
TAKASAKI KAZUHIKO

Applicant(s): FUJIREBIO INC  
[News, Profiles, Stocks and More about this company](#)

Issued/Filed Dates: Nov. 20, 1992 / May 2, 1991

Application Number: JP1991000128256

IPC Class: C07C 233/57; A61K 31/445; A61K 31/495; A61K 31/55; C07C 49/35;  
C07C 69/74; C07C 69/757; C07C 271/38; C07C 317/24; C07C 317/44;  
C07D 205/04; C07D 207/16; C07D 207/48; C07D 211/60; C07D 211/62;  
C07D 211/96; C07D 223/06; C07D 225/02; C07D 243/04; C07D 401/06;  
C07D 413/06; C07D 417/06; A61K 31/16; A61K 31/165; A61K 31/185;  
A61K 31/19; A61K 31/195; A61K 31/215; A61K 31/22; A61K 31/235;  
A61K 31/255; A61K 31/395; A61K 31/40;

Abstract: **Purpose:** To provide a novel compound having a prolyl endopeptidase activity- inhibiting action and useful as an anti-dement agent, especially an anti-amnestic agent.  
**Constitution:** A compound of formula I [X is COR<sup>1</sup>, CO<sup>2</sup>R<sup>2</sup>, SO<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, etc., (R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup> are H, 1-15C hydrocarbon, etc.); Y, Z are methine, N; A is single bond, methylene, 2-3C polymethylene; B is methylene, 2-3C polymethylene; W is amino acid residue, -D-CO-(D is 1-4C alkylene, etc.); n is 0,1; C is -OR<sup>9</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>) (R<sup>9</sup> is 1-10C hydrocarbon; R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> can be combined with each other into a substitutable cyclic ring group)], e.g. N-(D,L-1-benzoyloxycarbonylpiperidine-2- carbonyl)(L)-methionine ethyl ester. The compound of formula I is produced by reacting a compound of formula II with a compound of formula: E<sup>2</sup>-(W)n-C(E<sup>2</sup>) is the same as E<sup>1</sup>) in the presence of a condensing agent (e.g. carbonyldiimidazole) in a solvent such as THF at -20 to 30°C.  
COPYRIGHT: (C)1992,JPO&Japio

Family: [Show known family members](#)

Other Abstract Info: DERABS C93-005522 DERC93-005522

Foreign References: (No patents reference this one)



Nominate this  
invention  
for the Gallery...

Alternative  
Searches



Patent Number



Boolean Text



Advanced Text

Browse



U.S. Class  
by title



U.S. Class  
by number



IBM Technical  
Disclosure Bulletin

[Privacy](#) | [Legal](#) | [Gallery](#) | [IP Pages](#) | [Advertising](#) | [FAQ](#) | [Contact Us](#)

(10) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-334357

(43) 公開日 平成4年(1992)11月20日

(51) Int. Cl.

C 0 7 C 233/57

A 6 1 K 31/115

31/495

31/55

C 0 7 C 49/55

識別記号

A A M

庁内整理番号

7195-4H

7252-4C

7252-4C

7252-4C

7330-4H

F:

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数8(全59頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願平3-128256

(22) 出願日

平成3年(1991)5月2日

(71) 出願人

000237204

富士レボ株式会社

東京都新宿区西新宿2丁目7番1号

(72) 発明者

細田 昭彦

東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レボ株式会社内

(72) 発明者

田辺 直子

東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レボ株式会社内

(72) 発明者

中山 敬英

東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レボ株式会社内

最終頁に続く

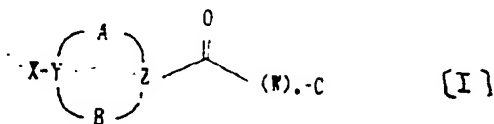
(54) 【発明の名称】 酵素阻害作用を有するアシル誘導体

(57) 【要約】

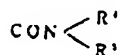
(修正有)

【目的】 プロリルエンドペプチダーゼの酵素活性を阻害するアシル誘導体を提供する。

\* 【構成】 一般式〔I〕で表わされる酵素阻害作用を有するアシル誘導体。



式中XはCOR<sup>1</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、



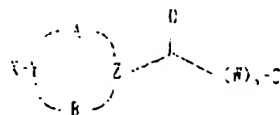
を表わし、Y、Zは同一もしくは相異なってメチン基又は窒素原子を表わし、Aは単結合もしくはメチレン基又は炭素数2から3のポリメチレン基を表わし、Bはメチン基又は炭素数2から3のポリメチレン基を表わす(具体的には、A、Z、Bで表わされる環はピペリジン、ピロリジン、アピチジノン、ピペラジン、ホモピペラジン、8-アザシクロオクタン等の環である)。又WはN端でカルボニル基に結合するアミノ酸残基を表わし、nは0又は1である。CはOR<sup>4</sup>又は-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>(R<sup>5</sup>を表わす。)

【効果】 この化合物はプロリルエンドペプチダーゼに対する酵素阻害作用を持つ新規な構造を有し、阻害作用がいっそう増強された化合物であり抗痙攣剤特に抗健忘症剤としての効果が期待される。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

\* (化1)



で表わされる化合物  
式中

XはCOR<sup>3</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、CON<math display="block">\begin{matrix} R^4 \\ R^5 \end{matrix}を表わし、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は同一もしくは相異な  
って水素原子、芳香族基で置換されていても良い炭素数  
1から15の直鎖状、分枝鎖状の飽和又は不飽和炭化水  
素基、炭素数5から10の環状の飽和炭化水素基、芳香  
族炭化水素基、複素環式基を表わし、Y、Zは同一もし  
くは相異なって、チン基又は窒素原子を表わし、Aは単  
結合もしくはメチレン基又は炭素数2から3のポリメ  
チレン基を表わし、Bはメチレン基又は炭素数2から3の  
ポリメチレン基を表わす、Wはアミノ酸残基又は-D-  
α-アミノ酸残基を表わし、αは炭素数1から4のアルキレン基、  
βアルケニレン基、炭素数4～6の飽和又は不飽和炭化水  
素環、又は-C(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)-N(R<sup>8</sup>)-を表わす、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>は同一  
又は相異なって、水素原子、芳香族基で置換されていても良い低級アルキル基、  
芳香族炭化水素基を表わす。また-C(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)-  
N(R<sup>8</sup>)-は一体となって4から6員環を形成し、  
該環基はイオン原子を含んでいても良い、nは0又は1  
である、Cは-O(R<sup>9</sup>)-N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)-を表わす、R<sup>9</sup>は芳香族  
で置換されていても良い炭素数1から10の直鎖状若しくは分枝鎖状の飽和又は不飽和炭化水  
素基、炭素数5から10の環状の飽和炭化水素基、芳香  
族炭化水素基又は複素環式基を表わす。R<sup>10</sup>及びR<sup>11</sup>は  
一体となって置換されていても良い環基を有する。で示  
されるアシル誘導体。

【請求項2】 前記化1において、Cが-O(R<sup>9</sup>)である  
アシル誘導体。

【請求項3】 前記化1において、Cを構成するR<sup>9</sup>が  
炭素数1から10の直鎖状、若しくは分枝鎖状の飽和炭素

※炭素基である請求項1に記載のアシル誘導体。

【請求項4】 前記化1において、R<sup>3</sup>がメチル基、エ  
チル基、n-ブチル基である請求項1、請求項2又は請  
求項3記載のアシル誘導体。

【請求項5】 前記化1において、Cが-N(R<sup>10</sup>)(  
R<sup>11</sup>)であるアシル誘導体。

【請求項6】 -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)が一体となって4  
から6員環を形成し、該環基中に酸素原子又はイオン原  
子のうち一方又は両方を含んでいても良く、ホルミル基  
で置換されていても良い請求項1又は請求項5記載のア  
シル誘導体。

【請求項7】 -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)がピロリジン、チ  
アピロリジン、2-ホルミルピロリジン、4-ホルミル  
-チアピロリジン、2-ホルミル-アゼチジン、アゼチジ  
ン、ピペリジン、モルホリン又はチオモルホリンである  
請求項1、請求項5又は請求項6記載のアシル誘導体。

【請求項8】 前記化1において、Y、A、Z及びB  
を以って形成される環状構造が3から8員環である請求  
項1記載のアシル誘導体。

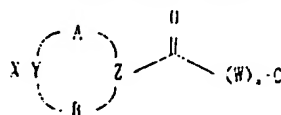
【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明はプロリルエンドペプチダ  
ーゼ(Prolyl endopeptidase-以  
ド"PEP"と略称する。)活性阻害作用を有する一般  
式

【0002】

(化1)



で表わされる化合物  
式中

XはCOR<sup>3</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、CON<math display="block">\begin{matrix} R^4 \\ R^5 \end{matrix}を表わし、

【0003】 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は同一も  
しくは相異なって水素原子、芳香族基で置換されてい  
ても良い炭素数1から15の直鎖状、分枝鎖状の飽和又は  
不飽和炭化水素基、炭素数5から10の環状の飽和炭化

3

水素基、芳香族炭化水素基、複素環式基を表わし、Y、Aは同一もしくは相異なってメチン基又は窒素原子を表わし、Aは単結合もしくはメチレン基又は炭素数2から3のポリメチレン基を表わし、Bはメチレン基又は炭素数2から3のポリメチレン基を表わす。

〔0004〕Wはアミノ酸残基又は $-O-C(=O)-$ を表わし、Cは炭素数1から4のアルキレン基、アルケニレン基、炭素数4～6の飽和又は不飽和炭化水素環、又は $-C(R^1)(R^2)-N(R^3)-$ を表わす。

〔0005〕R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は同一又は相異なって、酸素原子、芳香族基で置換されていても良い低級アルキル基、芳香族炭化水素基を表わす。また $-C(R^1)(R^2)-N(R^3)-$ は一体となって4から6員環を形成し、該環基はイオン原子を含んでいても良い。

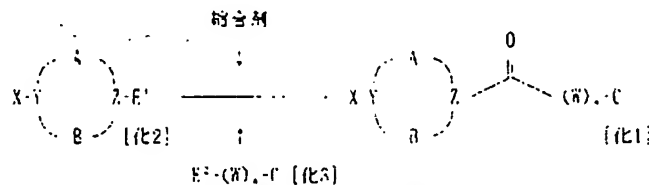
〔0006〕nは0又は1である。

〔0007〕Cは $-OR^4$ 、 $-N(R^4)(R^5)$ を表わし、R<sup>4</sup>は芳香族で置換されていても良い炭素数1から10の直鎖状若しくは分岐鎖状の飽和又は不飽和炭化水素基、炭素数5から10の環状の飽和炭化水素基、芳香族炭化水素基又は複素環式基を表わす。R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は一体となって置換されていても良い環基を有する、で

〔0008〕

〔従来の技術〕P.E.Pは、バソプレシンの如き、プロリをもつペプチドを分解する作用を有する酵素である。一方、バソプレシンは脳内において、バソプレシンを（脳内に）投与することにより健忘症に対する改善効果があることが報告され（Nature, 212, 1481 (1966)）、その量が減少することにより健忘症が誘発されることが示唆されている。即ち、この種の健忘症を改善させるためには、P.E.Pを阻害させるか、あるいは、脳内のバソプレシンを直接与えるかの方法を採用することができる。近年、バソプレシンの関与した健

（反応）



〔0015〕（式中、E<sup>1</sup>又はE<sup>2</sup>は同一又は相異なって水素原子又はカルボキシ基を表わし、A、B、C、W、X、Y、Z及びnは前記と同じである。）本反応は、前記式化2で表わされる化合物と前記式化3で表わされる化合物を融合剤の存在下反応させることにより、前記式化1で表わされる化合物を製造するものである。

〔0016〕本反応に用いることのできる前記式化2で表わされる化合物としては例えば、L-1-(メトキシカルボニル)-アゼチジン-3-カルボン酸、L-1-(ベンジルオキシカルボニル)-アゼチジン-2-カル

4

\* 記憶改善にあたっては、バソプレシンの製剤化の困難性、入手の容易さ、生体内の安定性の理由からP.E.Pを阻害させる効果を有する化合物を開発することが盛んに行なわれている。この阻害を示す化合物としては例えば、ONO-1603（特開平1-156957）、Chx-Pro-Prolinal（日本農芸化学会誌58 (No. 11), 1147 (1984)）、KNP-057（日薬理誌94, 223 (1989)）など、ピロリジン骨格あるいはチアゾリジン骨格を有する化合物が知られている。

〔0009〕さらに、P.E.P阻害を示す化合物にはH1V台胞体形成抑制作用を有することも報告されており（特開平2-124818）、抗H1V剤としての可能性も示唆されている。

〔0010〕

〔発明が解決しようとする課題〕しかしながら、従来知られている前記ピロリジン骨格やチアゾリジン骨格を有する化合物は、P.E.P活性阻害作用を有するものの、未だ十分な臨床上的効果が得られておらず、更に有効な誘導体の開発が望まれている。

〔0011〕

〔課題を解決するための手段〕本発明者らは、P.E.P活性阻害剤の活性増強を目的とし、鋭意研究の結果、前記化1で示されるアシル誘導体に高いP.E.P活性阻害作用を有することを見出し本発明を完成するに至った。

〔0012〕本発明化合物は、抗健忘剤、記憶改善剤、抗H1V剤、P.E.P活性阻害剤として有用であり、健忘症の治療剤及び予防薬として期待されている環状構造を有するアシル誘導体に関するものである。

〔0013〕以下、本発明化合物を製造工程に従ってより詳細に説明する。

〔0014〕

〔化2〕

ボン酸、1-(イソプロピルオキシカルボニル)-アゼチジン-3-カルボン酸、L-1-(ベンジルオキシカルボニル)-ピロリジン-2-カルボン酸、L-1-(1-ブトキシカルボニル)-ピロリジン-3-カルボン酸、L-1-(ベンジルオキシカルボニル)-ビペリジン-2-カルボン酸、L-1-(ベンジルオキシカルボニル)-ビペリジン-3-カルボン酸、L-1-(シクロペンチルオキシカルボニル)-ビペリジン-3-カルボン酸、1-(エトキシカルボニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(1-ブトキシカルボニル)-ピ

ペリジン-4-カルボン酸、1-(ベンジルオキシカル  
 ボニル)-ピペリジン-4-カルボン酸、1-(2-クロ  
 ロ-ベンジルオキシカルボニル)-ピペリジン-4-  
 カルボン酸、1-(3-クロロ-ベンジルオキシカルボ  
 ニル)-ピペリジン-4-カルボン酸、1-(4-クロ  
 ロ-ベンジルオキシカルボニル)-ピペリジン-4-カル  
 ボン酸、1-(2-フルオロ-ベンジルオキシカルボ  
 ニル)-ピペリジン-4-カルボン酸、1-(3-フル  
 オロ-ベンジルオキシカルボニル)-ピペリジン-4-  
 カルボン酸、1-(4-フルオロ-ベンジルオキシカル  
 ボニル)-ピペリジン-4-カルボン酸、1-(2-ブ  
 ロモ-ベンジルオキシカルボニル)-ピペリジン-4-  
 カルボン酸、1-(3-ブロモ-ベンジルオキシカルボ  
 ニル)-ピペリジン-4-カルボン酸、1-(4-ブロ  
 モ-ベンジルオキシカルボニル)-ピペリジン-4-カル  
 ボン酸、1-(2-トリフルオロメチル-ベンジルオ  
 キシカルボニル)-ピペリジン-4-カルボン酸、1-  
 (3-トリフルオロメチル-ベンジルオキシカルボニ  
 ル)-ピペリジン-4-カルボン酸、1-(4-トリフ  
 ルオロメチル-ベンジルオキシカルボニル)-ピペリジ  
 ン-4-カルボン酸、1-(2-メトキシ-ベンジルオ  
 キシカルボニル)-ピペリジン-4-カルボン酸、1-  
 (3-メトキシ-ベンジルオキシカルボニル)-ピペリ  
 ジン-4-カルボン酸、1-(4-メトキシ-ベンジ  
 ルオキシカルボニル)-ピペリジン-4-カルボン酸、1-  
 (2-ニトロ-ベンジルオキシカルボニル)-ピペリ  
 ジン-4-カルボン酸、1-(3-ニトロ-ベンジルオ  
 キシカルボニル)-ピペリジン-4-カルボン酸、1-  
 (4-ニトロ-ベンジルオキシカルボニル)-ピペリジ  
 ン-4-カルボン酸、1-(2-フェノキシ-ベンジ  
 ルオキシカルボニル)-ピペリジン-4-カルボン酸、1-  
 (3-フェノキシ-ベンジルオキシカルボニル)-ピ  
 ペリジン-4-カルボン酸、1-(4-フェノキシ-ベ  
 ンジルオキシカルボニル)-ピペリジン-4-カルボ  
 ン酸、1-(2,4-ジクロロ-ベンジルオキシカルボ  
 ニル)-ピペリジン-4-カルボン酸、1-(2,6-ジ  
 クロロ-ベンジルオキシカルボニル)-ピペリジン-4-  
 カルボン酸、1-(3,4-ジクロロ-ベンジルオキ  
 シカルボニル)-ピペリジン-4-カルボン酸、1-  
 (2,4-ジフルオロ-ベンジルオキシカルボニル)-  
 ピペリジン-4-カルボン酸、1-(9-フルオレニ  
 ルオキシカルボニル)-ピペリジン-4-カルボ  
 ン酸、1-1-(ベンジルオキシカルボニル)-ホモピ  
 ペリジン-2-カルボン酸、1-1-(2-クロロ-ベン  
 ジルオキシカルボニル)-1-アザ-シクロオクタン-  
 1-カルボン酸、1-1-(2-ナフチルオキシカルボ  
 ニル)-1-アザ-シクロオクタン-5-カルボン酸、  
 1-1-(3-ニトロ-ベンジルオキシカルボニル)-ホ  
 モピペリジン-3-カルボン酸、1-1-(シナミ  
 ルオキシカルボニル)-ホモピペリジン-4-カルボ

ン酸、1-1-(クロチルオキシカルボニル)-1-アザ  
 -シクロオクタン-3-カルボン酸、1-1-(シクロ  
 ヘキシルメチルオキシカルボニル)-1-アザ-シクロ  
 オクタン-2-カルボン酸、トランス-2-(メトキシ  
 カルボニル)-シクロプロパンカルボン酸、トランス-  
 2-(プロピルオキシカルボニル)-シクロブタンカル  
 ボン酸、トランス-3-(ベンジルオキシカルボニル)-  
 シクロブタンカルボン酸、トランス-2-(4-クロロ-  
 ベンジルオキシカルボニル)-シクロペンタンカルボ  
 ン酸、シス-3-(n-ブトキシカルボニル)-シクロペ  
 ンタンカルボン酸、トランス-2-(ベンジルオキシカ  
 ルボニル)-シクロヘキサンカルボン酸、トランス-3-  
 (ベンジルオキシカルボニル)-シクロヘキサンカルボ  
 ン酸、トランス-4-(ベンジルオキシカルボニル)-シ  
 クロヘキサンカルボン酸、トランス-4-(2-クロロ-  
 ベンジルオキシカルボニル)-シクロヘキサン-1-  
 カルボン酸、トランス-4-(3-クロロ-ベンジルオ  
 キシカルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、  
 シス-4-(4-クロロ-ベンジルオキシカルボニル)-  
 シクロヘキサン-1-カルボン酸、トランス-4-  
 (2-フルオロ-ベンジルオキシカルボニル)-シクロ  
 ヘキサン-1-カルボン酸、シス-4-(3-フルオロ-  
 ベンジルオキシカルボニル)-シクロヘキサン-1-  
 カルボン酸、シス-4-(4-フルオロ-ベンジルオキ  
 シカルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、ト  
 ランス-4-(2-ブロモ-ベンジルオキシカルボニル)-  
 シクロヘキサン-1-カルボン酸、トランス-4-  
 (3-ブロモ-ベンジルオキシカルボニル)-シクロ  
 ヘキサン-1-カルボン酸、トランス-4-(4-ブロ  
 モ-ベンジルオキシカルボニル)-シクロヘキサン-1-  
 カルボン酸、シス-4-(2-トリフルオロメチル-ベ  
 ンジルオキシカルボニル)-シクロヘキサン-1-カル  
 ボン酸、シス-4-(3-トリフルオロメチル-ベン  
 ジルオキシカルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボ  
 ン酸、トランス-4-(4-トリフルオロメチル-ベン  
 ジルオキシカルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボ  
 ン酸、トランス-4-(2-メトキシ-ベンジルオキシ  
 カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、トラ  
 ンス-4-(3-メトキシ-ベンジルオキシカルボニ  
 ル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、シス-4-  
 (4-メトキシ-ベンジルオキシカルボニル)-シクロ  
 ヘキサン-1-カルボン酸、トランス-4-(2-ニト  
 ロ-ベンジルオキシカルボニル)-シクロヘキサン-1-  
 カルボン酸、トランス-4-(3-ニトロ-ベンジ  
 ルオキシカルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボ  
 ン酸、トランス-4-(4-ニトロ-ベンジルオキシカル  
 ボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、トランス-  
 4-(2-フェノキシ-ベンジルオキシカルボニル)-  
 シクロヘキサン-1-カルボン酸、トランス-4-  
 (3-フェノキシ-ベンジルオキシカルボニル)-シク

7

3

1-ヘキササン-1-カルボン酸、トランス-4-(4-フェノキシベンジルオキシカルボニル)-シクロヘキサ  
 ン-1-カルボン酸、トランス-4-(2,4-ジクロ  
 ロベンジルオキシカルボニル)-シクロヘキサ-1  
 -カルボン酸、トランス-4-(2,6-ジクロロベ  
 ンジルオキシカルボニル)-シクロヘキサ-1-カル  
 ボン酸、トランス-4-(3,4-ジクロロベンジル  
 オキシカルボニル)-シクロヘキサ-1-カルボン  
 酸、トランス-4-(2,4-ジフルオロベンジルオ  
 キシカルボニル)-シクロヘキサ-1-カルボン酸、  
 トランス-4-(9-フルオレニルメチルオキシカルボ  
 ニル)-シクロヘキサ-1-カルボン酸、トランス-  
 4-(3-エトキシベンジルオキシカルボニル)-シクロ  
 ヘプタンカルボン酸、シス-3-(オクチルオキシカル  
 ボニル)-シクロヘプタンカルボン酸、シス-4-(9  
 -フルオレニルメチルオキシカルボニル)-シクロヘ  
 プタンカルボン酸、シス-4-(アリルオキシカルボ  
 ニル)-シクロオクタンカルボン酸、トランス-5-(ネ  
 オペンチルオキシカルボニル)-シクロオクタンカル  
 ボン酸、1-1-(メタンスルホニル)-アゼチ  
 ジン-3-カルボン酸、1-1-(エタンスルホニル)-  
 ビペリジン-3-カルボン酸、1-1-(ベンゼンス  
 ルホニル)-ビペリジン-2-カルボン酸、1-1-  
 (4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペリジン-3-  
 カルボン酸、1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-  
 ビペリジン-4-カルボン酸、1-(トリフルオロメ  
 タンスルホニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-  
 (シクロペンタンスルホニル)-ビペリジン-4-カル  
 ボン酸、1-(2-メチルベンゼンスルホニル)-ビペ  
 リジン-4-カルボン酸、1-(ナフタレン-1-スル  
 ホニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(ナフ  
 タレン-2-スルホニル)-ビペリジン-4-カルボ  
 ン酸、1-(ヘプタン-1-スルホニル)-ビペリジン-  
 4-カルボン酸、1-(2-フェノキシプロパンスルホ  
 ニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(5-ヘキ  
 センスルホニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-  
 (4-クロロベンゼンスルホニル)-ビペリジン-4-  
 カルボン酸、1-(3-シアノベンゼンスルホニル)-  
 ビペリジン-4-カルボン酸、1-(3-メトキシベン  
 ゼンスルホニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-  
 (2-3-フェニル-2-プロペンスルホニル)-ビペ  
 リジン-4-カルボン酸、1-(3-フェニルプロパ  
 ンスルホニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(4  
 -フェニルブタンスルホニル)-ビペリジン-4-カル  
 ボン酸、1-(2-フェニルチオプロパンスルホニル)-  
 ビペリジン-4-カルボン酸、1-(シンナミルスル  
 ホニル)-ホモビペリジン-4-カルボン酸、1-1-  
 (2-3-フェニル-2-プロペンスルホニル)-ホモ  
 ビペリジン-4-カルボン酸、1-1-(ナフタレン

10

20

30

40

50

1-スルホニル)-ホモビペリジン-4-カルボン酸、  
 1-1-(ナフタレン-2-スルホニル)-ホモビペリ  
 ジン-4-カルボン酸、1-1-(トリフルオロメタン  
 スルホニル)-1-アザシクロオクタン-4-カルボ  
 ン酸、1-1-(イソキノリン-5-スルホニル)-1  
 -アザシクロオクタン-5-カルボン酸、トランス-  
 2-(4-プロモベンゼンスルホニル)-シクロブタン  
 カルボン酸、トランス-2-(キノリン-8-スルホニ  
 ル)-シクロペンタンカルボン酸、トランス-4-(4  
 -メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサ-1-カル  
 ボン酸、トランス-4-(ナフタレン-1-スルホニル)-  
 シクロヘキサ-1-カルボン酸、トランス-4-(ナフ  
 タレン-2-スルホニル)-シクロヘキサ-1-カルボ  
 ン酸、トランス-4-(2-3-フェニル-2-プロペンス  
 ルホニル)-シクロヘキサ-1-カルボン酸、トランス-4-  
 (ナフタレン-2-スルホニル)-シクロヘプタンカル  
 ボン酸、1-1-(ホルミル)-アゼチジン-2-カル  
 ボン酸、1-1-(ビバロイル)-ビペリジン-3-カル  
 ボン酸、1-1-シクロヘキシルアセチル-ビペリジ  
 ン-3-カルボン酸、1-アセチル-ビペリジン-4-  
 カルボン酸、1-プロピオン-ビペリジン-4-カル  
 ボン酸、1-ブチル-ビペリジン-4-カルボン酸、  
 1-イソブチル-ビペリジン-4-カルボン酸、1-  
 バリル-ビペリジン-4-カルボン酸、1-イソバレ  
 リル-ビペリジン-4-カルボン酸、1-ビバロイル-  
 ビペリジン-4-カルボン酸、1-ヘキサノイル-ビペ  
 リジン-4-カルボン酸、1-ヘプタノイル-ビペリジ  
 ン-4-カルボン酸、1-オクタノイル-ビペリジン-  
 4-カルボン酸、1-ノナノイル-ビペリジン-4-カ  
 ルボン酸、1-デカノイル-ビペリジン-4-カルボ  
 ン酸、1-シクロペンタンカルボニル-ビペリジン-4-  
 カルボン酸、1-シクロヘキサ-1-カルボニル-ビペリ  
 ジン-4-カルボン酸、1-シクロヘプタンカルボニル-  
 ビペリジン-4-カルボン酸、1-シクロペンチルアセ  
 チル-ビペリジン-4-カルボン酸、1-シクロヘキ  
 シルアセチル-ビペリジン-4-カルボン酸、1-アクリ  
 ロイル-ビペリジン-4-カルボン酸、1-プロピオロ  
 イル-ビペリジン-4-カルボン酸、1-クロトノイル  
 -ビペリジン-4-カルボン酸、1-シンナモイル-ビ  
 ペリジン-4-カルボン酸、1-(2-クロロ-シンナ  
 モイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(3-クロ  
 ロ-シンナモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、  
 1-(4-クロロ-シンナモイル)-ビペリジン-4-  
 カルボン酸、1-(2-ニトロ-シンナモイル)-ビペ  
 リジン-4-カルボン酸、1-(3-ニトロ-シンナモ  
 イル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(4-ニト  
 ロ-シンナモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1  
 -(2-プロモ-シンナモイル)-ビペリジン-4-カ  
 ルボン酸、1-(3-プロモ-シンナモイル)-ビペリ  
 ジン-4-カルボン酸、1-(4-プロモ-シンナモイ

(1) - ビペリジン-4-カルボン酸、1-(2-メトキシシナモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(フェニルチオアセチル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(4-クロロフェニルチオアセチル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(4-フェニルブチリル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(2-クロロフェニルアセチル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(2-フルオロフェニルアセチル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(4-フルオロフェニルアセチル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(5-フェニルペンタノイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(ベンザルアセチル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(ベンゾイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(2-クロロベンゾイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(3-クロロベンゾイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(3-アミノベンゾイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(4-シアロベンゾイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(3-フェノキシベンゾイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(3-フェニルベンゾイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(フロイリル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(2-チオフェンカルボニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(ニコチノイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(イソニコチノイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(キノリン-2-カルボニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(イソキノリン-1-カルボニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(イソキノリン-2-カルボニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(ピロール-2-カルボニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(ピラジン-2-カルボニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ビペリジン-2-カルボニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(4-オクソピロリジン-2-カルボニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(3-ベンジルオキシカルボニル)-チアゾリジン-4-カルボニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(2-フェニル-3-ベンゾイル)-チアゾリジン-4-カルボニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(1-ナフトイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(2-ナフトイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(3-ニトロ-2-ナフトイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(3-メトキシシナモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(4-メトキシシナモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(2-フェノキシシナモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-

(2-シアノシナモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(2-トリフルオロメチルシナモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(2-ベンジルオキシシナモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(3,4-ジクロロシナモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(3-(3-ピリジル)-7-クリロイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(フェニルアセチル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(3-フェニルアセチル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(2-フェニルプロピオニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(フェノキシアセチル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(1-ヒドロキシ-2-ナフトイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(3-ヒドロキシ-2-ナフトイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(3,5-ジヒドロキシ-2-ナフトイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(4-メトキシ-2-ナフトイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(4-アミノブチリル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(4-(N-フェニル-アミノ)-ブチリル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(1-(シナモイル)-ホモビペリジン-4-カルボン酸、1-(1-(2-クロロシナモイル)-ホモビペリジン-4-カルボン酸、1-(1-(1-ナフトイル)-ホモビペリジン-4-カルボン酸、1-(1-(2-ナフトイル)-ホモビペリジン-4-カルボン酸、1-(1-(4-フェニルプロピオニル)-ホモビペリジン-4-カルボン酸、1-(1-(4-フェニルブチリル)-ホモビペリジン-4-カルボン酸、(L)-1-フェノキシアセチル-ホモビペリジン-3-カルボン酸、(L)-1-フェニルチオアセチル-ホモビペリジン-4-カルボン酸、トランス-3-(シクロヘキシルアセチル)-シクロブタンカルボン酸、トランス-2-(シクロヘキサニカルボニル)-シクロペンタンカルボン酸、トランス-3-(チオフェン-2-カルボニル)-シクロペンタンカルボン酸、4-(3-フェニルプロピオニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、4-(シナモイル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、4-(2-クロロシナモイル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、4-(1-ナフトイル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、4-(2-ナフトイル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、4-(3-フェニルプロピオニル)-シクロヘプタン-1-カルボン酸、4-(シナモイル)-シクロヘプタン-1-カルボン酸、4-(2-クロロシナモイル)-シクロヘプタン-1-カルボン酸、4-(1-ナフトイル)-シクロヘプタン-1-カルボン酸、4-(2-ナフトイル)-シクロヘプタン-1-カルボン酸、4-(3-フェニルプロピオニル)-シクロオクタン-1-カルボン酸、4-(シナモイル)-シクロオクタン-1-カルボン酸、4-(2-ク



5

酸、1-(N-(2-シアノベンジル)カルバモイル)-  
-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N-(3-シア  
ノベンジル)カルバモイル)-ビペリジン-4-カルボ  
ン酸、1-(N-(4-シアノベンジル)カルバモイ  
ル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N-(2-  
フェニルエチル)カルバモイル)-ビペリジン-4-カル  
ボン酸、1-(N-(3-フェニルプロピル)カルバ  
モイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N-  
(4-フェニルブチル)カルバモイル)-ビペリジン-  
4-カルボン酸、1-(N-アリルカルバモイル)-ビ  
ペリジン-4-カルボン酸、1-(N-シナミルカル  
バモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N-  
シクロペンチルカルバモイル)-ビペリジン-4-カル  
ボン酸、1-(N-フェニルカルバモイル)-ビペリジ  
ン-4-カルボン酸、1-(N-(2-クロロフェニ  
ル)カルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-  
(N-(3-クロロフェニル)カルバモイル)-ビペ  
リジン-4-カルボン酸、1-(N-(4-クロロフェ  
ニル)カルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、  
1-(N-(2-ブromoフェニル)カルバモイル)-ビ  
ペリジン-4-カルボン酸、1-(N-(3-ブromoフ  
ェニル)カルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン  
酸、1-(N-(4-ブromoフェニル)カルバモイル)-  
-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N-(2-メト  
キシフェニル)カルバモイル)-ビペリジン-4-カル  
ボン酸、1-(N-(3-メトキシフェニル)カルバモ  
イル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N-(4-  
メトキシフェニル)カルバモイル)-ビペリジン-4-  
カルボン酸、1-(N-(2-ニトロフェニル)カル  
バモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N-  
(3-ニトロフェニル)カルバモイル)-ビペリジン-  
4-カルボン酸、1-(N-(4-ニトロフェニル)カル  
バモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N-  
(9-フルオレニルメチル)カルバモイル)-ビペリ  
ジン-4-カルボン酸、1-(N-(2,4ジクロロフ  
ェニル)カルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン  
酸、1-(N-(3,4ジクロロフェニル)カルバモイ  
ル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N-(2,  
4,6-フルオロフェニル)カルバモイル)-ビペリジン-  
4-カルボン酸、1-(N,N-ジメチルカルバモイ  
ル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(N,N-ジ  
エチルカルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、  
1-(N-メチル-N-フェニルカルバモイル)-ビペ  
リジン-4-カルボン酸、1-(N-エチル-N-ベン  
ジルカルバモイル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-  
(N,N-ジベンジルカルバモイル)-ビペリジン-  
4-カルボン酸、1-(ピロリジンカルボニル)-ビペ  
リジン-4-カルボン酸、1-(ビペリジンカルボニ  
ル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(モルホリン  
カルボニル)-ビペリジン-4-カルボン酸、1-(1-

ベンジル-ピペラジン-4-カルボニル)-ピペリジ  
 ン-4-カルボン酸、1-(1-フェニル-ピペラジン  
 4-カルボニル)-ピペリジン-4-カルボン酸、1-  
 (4-ベンジル-ピペリジン-1-カルボニル)-ピ  
 ペリジン-4-カルボン酸、1-(N-(1-ナフチ  
 ル)-カルバモイル)-ピペリジン-4-カルボン酸、  
 1-(N-(2-ナフチル)-カルバモイル)-ピペリ  
 ジン-4-カルボン酸、1-(N-ベンゾイルカルバモ  
 イル)-ピペリジン-4-カルボン酸、1-(N-(P  
 トルエンスルホニル)-カルバモイル)-ピペリジン  
 -4-カルボン酸、1-(N-(1-ナフチル)カル  
 バモイル)-ホモピペラジン-3-カルボン酸、1-  
 (N-フェニルアセチルカルバモイル)-ホモピペ  
 ラジン-3-カルボン酸、1-(N-アリルカルバ  
 モイル)-ホモピペラジン-3-カルボン酸、1-(N  
 ベンジルカルバモイル)-ピペリジン-4-カルボン  
 酸、1-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモピペ  
 ラジン-3-カルボン酸、1-(N-(2-クロロ  
 ベンジル)-カルバモイル)-1-アザ-シクロオクタ  
 ン-4-カルボン酸、1-(N-(2-ナフチル)  
 カルバモイル)-1-アザ-シクロオクタン-4-カル  
 ボン酸、4-(N-ベンジルカルバモイル)-シクロヘ  
 キサン-1-カルボン酸、4-(N-(2-クロロベン  
 ジル)-カルバモイル)-シクロヘキサン-1-カルボ  
 ン酸、4-(N-(3-クロロベンジル)-カルバモイ  
 ル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、4-(N-  
 (4-クロロベンジル)-カルバモイル)-シクロヘキ  
 サン-1-カルボン酸、4-(N-シンナミル-カルバ  
 モイル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、4-(N  
 (2-クロロ-シンナミル)-カルバモイル)-シク  
 ロヘキサン-1-カルボン酸、4-(N-フェニルカル  
 バモイル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、4-  
 (N-(2-クロロフェニル)-カルバモイル)-シク  
 ロヘキサンカルボン酸、4-(N-(3-クロロフェニ  
 ル)-カルバモイル)-シクロヘキサン-1-カルボン  
 酸、4-(N-(2-ブロモフェニル)-カルバモイ  
 ル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸、4-(N-  
 (3-メトキシフェニル)-カルバモイル)-シクロヘ  
 キサン-1-カルボン酸、4-(N-メチル-N-ベン  
 ジル-カルバモイル)-シクロヘキサン-1-カルボン  
 酸、4-(N-(1-ナフチル)-カルバモイル)-シ  
 クロヘキサン-1-カルボン酸、4-(N-(2-ナフ  
 チル)-カルバモイル)-シクロヘキサン-1-カルボ  
 ン酸、4-(N-ベンジル-カルバモイル)-シクロヘ  
 プタン-1-カルボン酸、4-(N-(2-クロロベン  
 ジル)-カルバモイル)-シクロヘプタン-1-カルボ  
 ン酸、4-(N-(3-クロロベンジル)-カルバモイ  
 ル)-シクロヘプタン-1-カルボン酸、4-(N-  
 (4-クロロベンジル)-カルバモイル)-シクロヘブ  
 タン-1-カルボン酸、4-(N-シンナミル-カルバ

モイル)-シクロヘプタン-1-カルボン酸、4-(N  
 (2-クロロ-シンナミル)-カルバモイル)-シク  
 ロヘプタン-1-カルボン酸、4-(N-フェニルカル  
 バモイル)-シクロヘプタン-1-カルボン酸、4-  
 (N-(2-クロロフェニル)-カルバモイル)-シクロ  
 ヘプタン-1-カルボン酸、4-(N-(3-クロロフ  
 エニル)-カルバモイル)-シクロヘプタン-1-カルボ  
 ン酸、4-(N-(2-ブロモフェニル)-カルバモイ  
 ル)-シクロヘプタン-1-カルボン酸、4-(N-  
 (3-メトキシフェニル)-カルバモイル)-シクロヘブ  
 タン-1-カルボン酸、4-(N-メチル-N-ベンジ  
 ル)-カルバモイル)-シクロヘプタン-1-カルボン  
 酸、4-(N-(1-ナフチル)-カルバモイル)-シ  
 クロヘプタン-1-カルボン酸、4-(N-(2-ナフ  
 チル)-カルバモイル)-シクロヘプタン-1-カルボ  
 ン酸、4-(N-ベンジルカルバモイル)-シクロオク  
 タン-1-カルボン酸、4-(N-(2-クロロベンジ  
 ル)-カルバモイル)-シクロオクタン-1-カルボン  
 酸、4-(N-(3-クロロベンジル)-カルバモイ  
 ル)-シクロオクタン-1-カルボン酸、4-(N-  
 (4-クロロベンジル)-カルバモイル)-シクロオク  
 タン-1-カルボン酸、4-(N-シンナミル-カルバ  
 モイル)-シクロオクタン-1-カルボン酸、4-(N  
 (2-クロロ-シンナミル)-カルバモイル)-シク  
 ロオクタン-1-カルボン酸、4-(N-フェニルカル  
 バモイル)-シクロオクタン-1-カルボン酸、4-  
 (N-(2-クロロフェニル)-カルバモイル)-シク  
 ロオクタン-1-カルボン酸、4-(N-(3-クロロ  
 フェニル)-カルバモイル)-シクロオクタン-1-カル  
 ボン酸、4-(N-(4-クロロフェニル)-カルバ  
 モイル)-シクロオクタン-1-カルボン酸、4-(N  
 (2-ブロモフェニル)-カルバモイル)-シクロオ  
 クタン-1-カルボン酸、4-(N-(3-メトキシフ  
 エニル)-カルバモイル)-シクロオクタン-1-カル  
 ボン酸、4-(N-メチル-N-ベンジル-カルバモイ  
 ル)-シクロオクタン-1-カルボン酸、4-(N-  
 (1-ナフチル)-カルバモイル)-シクロオクタン-  
 1-カルボン酸、4-(N-(2-ナフチル)-カルバ  
 モイル)-シクロオクタン-1-カルボン酸、5-(N  
 ベンジル-カルバモイル)-シクロオクタン-1-カル  
 ボン酸、5-(N-(2-クロロ-ベンジル)-カルバ  
 モイル)-シクロオクタン-1-カルボン酸、5-  
 (N-(3-クロロ-ベンジル)-カルバモイル)-シ  
 クロオクタン-1-カルボン酸、5-(N-(4-クロ  
 ロ-ベンジル)-カルバモイル)-シクロオクタン-1  
 -カルボン酸、5-(N-シンナミルカルバモイル)-  
 シクロオクタン-1-カルボン酸、5-(N-(2-ク  
 ロ-シンナミル)-カルバモイル)-シクロオクタン  
 -1-カルボン酸、5-(N-フェニルカルバモイル)-  
 シクロオクタン-1-カルボン酸、5-(N-(2-ク

16

30

40

511

18

ベンゼンスルホンル) - ホモビペリジン, 4 - (ベンゼ  
スルホンル) - 1-アザ-シクロオクタン, 4 - (ナ  
フトレン-1-スルホンル) - 1-アザ-シクロオク  
タ, 4 - (ナフトレン-2-スルホンル) - 1-アザ-  
シクロオクタン, 5 - (ベンゼンスルホンル) - 1-ア  
ザ-シクロオクタン, 5 - (4-クロロベンゼンスルホ  
ル) - 1-アザ-シクロオクタン, 5 - (ナフトレン  
1-スルホンル) - 1-アザ-シクロオクタン, 5 -  
(ナフトレン-1-スルホンル) - 1-アザ-シクロオ  
クタン, 1 - (メタンスルホンル) - ビペラジン, 1 -  
(ベンゼンスルホンル) - ビペラジン, 1 - (4-メチ

-586-

19

(3-ニトロシンナモイル)-ビベリジン、4-(4-ニトロシンナモイル)-ビベリジン、4-(2-プロモシンナモイル)-ビベリジン、4-(3-プロモシンナモイル)-ビベリジン、4-(4-プロモシンナモイル)-ビベリジン、4-(2-メトキシシンナモイル)-ビベリジン、4-(3-メトキシシンナモイル)-ビベリジン、4-(4-メトキシシンナモイル)-ビベリジン、4-(2-フェノキシシンナモイル)-ビベリジン、4-(3-フェノキシシンナモイル)-ビベリジン、4-(4-フェノキシシンナモイル)-ビベリジン、4-(2-シアノシンナモイル)-

ビベリジン、4-(2-ベンジルオキシシンナモイル)-ビベリジン、4-(2-トリフルオロメチルシンナモイル)-ビベリジン、4-(3,4-ジクロロシンナモイル)-ビベリジン、4-(3-(3-ピリジル)-

アクリロイル)-ビベリジン、4-(フェニルアセチル)-ビベリジン、4-(ジフェニルアセチル)-ビベリジン、4-(3-フェニルプロピオニル)-ビベリジン、4-(2-フェニルプロピオニル)-ビベリジン、

1-(フェノキシアセチル)-ビベリジン、4-(フェニルチオアセチル)-ビベリジン、4-(4-クロロフェニルチオアセチル)-ビベリジン、4-(3-フェニルブチル)-ビベリジン、4-(4-フェニルブチル)-

ビベリジン、4-(2-クロロフェニルアセチル)-ビベリジン、4-(2-フルオロフェニルアセチル)-ビベリジン、4-(4-フルオロフェニルアセチル)-ビベリジン、4-(5-フェニルペンタノイル)-

ビベリジン、4-(ベンザルアセチル)-ビベリジン、4-ベンゾイル-ビベリジン、4-(2-クロロベンゾイル)-ビベリジン、4-(3-クロロベンゾイル)-

ビベリジン、4-(3-アミノベンゾイル)-ビベリジン、4-(4-シアノベンゾイル)-ビベリジン、4-(3-フェノキシベンゾイル)-ビベリジン、4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-

ビベリジン、4-(3-フェニルベンゾイル)-ビベリジン、4-(フロイル)-ビベリジン、4-(2-チオベンザルボニル)-ビベリジン、4-(ニコチノイル)-

ビベリジン、4-(イソニコチノイル)-ビベリジン、4-(キノリン-2-カルボニル)-ビベリジン、4-(イソキノリン-1-カルボニル)-

ビベリジン、4-(イソキノリン-2-カルボニル)-ビベリジン、4-(ピロール-2-カルボニル)-ビベリジン、4-(ピラジン-2-カルボニル)-

ビベリジン、4-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ビベリジン、4-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ビベリジン、4-(4-オクソ-ビロリジン-2-カルボニル)-

ビベリジン、4-(3-ベンジルオキシカルボニル)-チアゾリジン-4-カルボニル)-ビベリジン、4-(2-フェ

20

ル)-ビベリジン、4-(1-ナフトイル)-ビベリジン、4-(2-ナフトイル)-ビベリジン、4-(3-ニトロ-2-ナフトイル)-ビベリジン、4-(1-ヒドロキシ-2-ナフトイル)-

ビベリジン、4-(3-ヒドロキシ-2-ナフトイル)-ビベリジン、4-(4,5-ジヒドロキシ-2-ナフトイル)-ビベリジン、4-(4-メトキシ-2-ナフトイル)-

ビベリジン、4-(4-アミノ-ブチリル)-ビベリジン、4-(4-(N-フェニルアミノ)-ブチリル)-ビベリジン、L-3-ビバロイル-ホモビベリジン、L-3-シン

ナモイル-ホモビベリジン、L-4-(n-ヘキサノイル)-ホモビベリジン、L-4-(3-クロロベンゾイル)-

ホモビベリジン、L-4-(4-フェニルブチリル)-ホモビベリジン、L-4-ベンゾイル-1-アザシクロオクタン、L-4-(1-ナフトイル)-1-アザシクロオクタン、

L-5-(シクロペンタンカルボニル)-1-アザシクロオクタン、L-5-(ジフェニルアセチル)-1-アザシクロオクタン、1-ホルミル-ビベラジン、1-アセチル-

ビベラジン、1-プロピオニル-ビベラジン、1-ブチリル-ビベラジン、1-イソブチリル-ビベラジン、1-バレリル-ビベラジン、1-イソバレリル-

ビベラジン、1-ヘキサノイル-ビベラジン、1-ヘプタノイル-ビベラジン、1-オクタノイル-ビベラジン、1-ノナノイル-ビベラジン、1-デカノイル-

ビベラジン、1-シクロペンタンカルボニル-ビベラジン、1-シクロヘプタンカルボニル-ビベラジン、1-シクロペンタノールアセチル-

ビベラジン、1-シクロヘキシルアセチル-ビベラジン、1-アクリロイル-ビベラジン、1-プロピオニル-ビベラジン、1-クロトニル-

ビベラジン、1-シンナモイル-ビベラジン、1-(2-クロロシンナモイル)-ビベラジン、1-(3-クロロシンナモイル)-

ビベラジン、1-(4-クロロシンナモイル)-ビベラジン、1-(2-ニトロシンナモイル)-ビベラジン、1-(3-ニトロシンナモイル)-

ビベラジン、1-(4-ニトロシンナモイル)-ビベラジン、1-(2-プロモシンナモイル)-ビベラジン、1-(3-プロモシンナモイル)-

ビベラジン、1-(2-メトキシシンナモイル)-ビベラジン、1-(3-メトキシシンナモイル)-

30

(3-ビリジル)-アクリロイル)-ビベラジン、1-(フェニルアセチル)-ビベラジン、1-(ジフェニルアセチル)-ビベラジン、1-(3-フェニルプロピオニル)-ビベラジン、1-(2-フェニルプロピオニル)-ビベラジン、1-(フェノキシアセチル)-ビベラジン、1-(フェニルチオアセチル)-ビベラジン、1-(4-クロロフェニルチオアセチル)-ビベラジン、1-(3-フェニルブチリル)-ビベラジン、1-(1-フェニルブチリル)-ビベラジン、1-(2-クロロフェニルアセチル)-ビベラジン、1-(2-フルオロフェニルアセチル)-ビベラジン、1-(4-フルオロフェニルアセチル)-ビベラジン、1-(5-フェニルペンタノイル)-ビベラジン、1-(ベンザルアセチル)-ビベラジン、1-(ベンゾイル)-ビベラジン、1-(2-クロロベンゾイル)-ビベラジン、1-(3-クロロベンゾイル)-ビベラジン、1-(3-アミノベンゾイル)-ビベラジン、1-(4-シアノベンゾイル)-ビベラジン、1-(3-フェノキシベンゾイル)-ビベラジン、1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-ビベラジン、1-(3-フェニルベンゾイル)-ビベラジン、1-(フロイル)-ビベラジン、1-(2-チオフェニルカルボニル)-ビベラジン、1-(ニコチノイル)-ビベラジン、1-(イソニコチノイル)-ビベラジン、1-(キノリン-2-カルボニル)-ビベラジン、1-(イソキノリン-1-カルボニル)-ビベラジン、1-(イソキノリン-2-カルボニル)-ビベラジン、1-(ピロール-2-カルボニル)-ビベラジン、1-(ピラジン-2-カルボニル)-ビベラジン、1-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピロリジン-2-カルボニル)-ビベラジン、1-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピラジン-4-カルボニル)-ビベラジン、1-(4-オクソ-ピロリジン-2-カルボニル)-ビベラジン、1-(3-ベンジルオキシカルボニル-チアゾリジン-4-カルボニル)-ビベラジン、1-(2-フェニル-3-ベンゾイル-チアゾリジン-4-カルボニル)-ビベラジン、1-(1-ナフトイル)-ビベラジン、1-(2-ナフトイル)-ビベラジン、1-(3-ニトロ-2-ナフトイル)-ビベラジン、1-(1-ヒドロキシ-2-ナフトイル)-ビベラジン、1-(3-ヒドロキシ-2-ナフトイル)-ビベラジン、1-(3,5-ジヒドロキシ-2-ナフトイル)-ビベラジン、1-(4-メトキシ-2-ナフトイル)-ビベラジン、1-(4-アミノ-ブチリル)-ビベラジン、1-(4-(N-フェニルアミノ)-ブチリル)-ビベラジン、1-(チオフェン-2-カルボニル)-ホモビベラジン、1-(ベンゾイル)-ホモビベラジン、1-(ピリジン-3-カルボニル)-ホモビベラジン、1-(シクロヘキサニルカルボニル)-1,4-ジアザシクロオクタン、1-(3-クロロシナモイル)-1,4-ジアザシクロオクタン、1-(ジフェニルアセチル-

ル-1,5-ジアザシクロオクタン、1-(1-ナフトイル)-1,5-ジアザシクロオクタン、1-2-(N-ニチルカルバモイル)-アゼチジン、1-2-(N-フェニルカルバモイル)-アゼチジン、3-(N-フェニルカルバモイル)-アゼチジン、3-(N-ベンジルカルバモイル)-アゼチジン、3-(ピロリジン-1-カルボニル)-アゼチジン、1-2-(N-メチルカルバモイル)-ビベリジン、1-2-(N-ブチルカルバモイル)-ビベリジン、1-2-(N-(2-クロロフェニル)カルバモイル)-ビベリジン、1-3-(N-ベンジルカルバモイル)-ビベリジン、1-3-(N-(3-クロロベンジル)カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-メチルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-エチルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-プロピルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-イソプロピルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-n-ブチルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-i-ブチルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-ペンジルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(2-クロロベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(3-クロロベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(4-クロロベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(2-プロモベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(3-プロモベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(4-プロモベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(2-メトキシベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(3-メトキシベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(4-メトキシベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(2-ニトロベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(3-ニトロベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(4-ニトロベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(3,4-ジメチルベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(2,4-ジクロロベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(2-シアノベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(3-シアノベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(4-シアノベンジル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(2-フェニルエチル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(3-フェニルプロピル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(4-フェニルブチル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-(N-アリルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-シナミルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-シクロペンチルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-フェニルカルバモイル)-ビベリジン、4-(N-(2-クロロフェニル)-カルバモイル)-ビベリジン、4-

(N-(3-クロロフェニル)-カルバモイル)-ビペラジン、4-(N-(4-クロロフェニル)-カルバモイル)-ビペラジン、4-(N-(2-プロモフェニル)-カルバモイル)-ビペラジン、4-(N-(3-プロモフェニル)-カルバモイル)-ビペラジン、4-(N-(4-プロモフェニル)-カルバモイル)-ビペラジン、4-(N-(2-メトキシフェニル)-カルバモイル)-ビペラジン、4-(N-(3-メトキシフェニル)-カルバモイル)-ビペラジン、4-(N-(4-メトキシフェニル)-カルバモイル)-ビペラジン、4-(N-(2-ニトロフェニル)-カルバモイル)-ビペラジン、4-(N-(3-ニトロフェニル)-カルバモイル)-ビペラジン、4-(N-(4-ニトロフェニル)-カルバモイル)-ビペラジン、4-(N-(9-フルオレニルメチル)-カルバモイル)-ビペラジン、4-(N-(2,4ジクロロフェニル)-カルバモイル)-ビペラジン、4-(N-(3,4ジクロロフェニル)-カルバモイル)-ビペラジン、4-(N-(2,4ジフルオロフェニル)-カルバモイル)-ビペラジン、4-(N,N-ジメチルカルバモイル)-ビペラジン、4-(N,N-ジエチルカルバモイル)-ビペラジン、4-(N,N-ジベンジルカルバモイル)-ビペラジン、4-(N-メチル-N-フェニルカルバモイル)-ビペラジン、4-(N-エチル-N-ベンジルカルバモイル)-ビペラジン、4-(ピロリジンカルボニル)-ビペラジン、4-(ピペリジンカルボニル)-ビペラジン、1-(モルホリンカルボニル)-ビペラジン、4-(1-ベンジル-ビペラジン-カルボニル)-ビペラジン、4-(1-フェニル-ビペラジン-カルボニル)-ビペラジン、4-(1,4-ベンジル-ビペラジン-1-カルボニル)-ビペラジン、4-(N-(1-ナフチル)-カルバモイル)-ビペラジン、4-(N-(2-ナフチル)-カルバモイル)-ビペラジン、4-(N-ベンゾイルカルバモイル)-ビペラジン、4-(N-(p-トルエンシルボニル)-カルバモイル)-ビペラジン、3-(N,N-ジメチルカルバモイル)-ホモビペラジン、3-(N,N-ジエチルカルバモイル)-ホモビペラジン、4-(N-(4-クロロフェニル)-カルバモイル)-ホモビペラジン、4-(N-(1-ブチルカルバモイル)-ホモビペラジン、4-(N-(2-ブチルカルバモイル)-1-アザシクロオクタン、4-(N-シナミルカルバモイル)-1-アザシクロオクタン、4-(N-ベンジルカルバモイル)-1-アザシクロオクタン、5-(N-フェニルカルバモイル)-1-アザシクロオクタン、5-(ピロリジン-1-カルボニル)-1-アザシクロオクタン、5-(N-アリルカルバモイル)-1-アザシクロオクタン、1-(N-メチルカルバモイル)-ビペラジン、1-(N-エチルカルバモイル)-ビペラジン、1-(N-プロピルカルバモイル)-ビペラジン、1-(N-イソプロピルカルバ

モイル)-ビペラジン、1-(N-n-ブチルカルバモイル)-ビペラジン、1-(N-i-ブチルカルバモイル)-ビペラジン、1-(N-t-ブチルカルバモイル)-ビペラジン、1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペラジン、1-(N-(2-クロロベンジル)-カルバモイル)-ビペラジン、1-(N-(3-クロロベンジル)-カルバモイル)-ビペラジン、1-(N-(4-クロロベンジル)-カルバモイル)-ビペラジン、1-(N-(2-プロモベンジル)-カルバモイル)-ビペラジン、1-(N-(3-プロモベンジル)-カルバモイル)-ビペラジン、1-(N-(4-プロモベンジル)-カルバモイル)-ビペラジン、1-(N-(2-メトキシベンジル)-カルバモイル)-ビペラジン、1-(N-(3-メトキシベンジル)-カルバモイル)-ビペラジン、1-(N-(4-メトキシベンジル)-カルバモイル)-ビペラジン、1-(N-(2-ニトロベンジル)-カルバモイル)-ビペラジン、1-(N-(3-ニトロベンジル)-カルバモイル)-ビペラジン、1-(N-(4-ニトロベンジル)-カルバモイル)-ビペラジン、1-(N-(3,4-ジメチルベンジル)-カルバモイル)-ビペラジン、1-(N-(3,4-ジクロロベンジル)-カルバモイル)-ビペラジン、1-(N-(2-シアノベンジル)-カルバモイル)-ビペラジン、1-(N-(3-シアノベンジル)-カルバモイル)-ビペラジン、1-(N-(4-シアノベンジル)-カルバモイル)-ビペラジン、1-(N-(2-フェニルエチル)-カルバモイル)-ビペラジン、1-(N-(3-フェニルプロピル)-カルバモイル)-ビペラジン、1-(N-(4-フェニルブチル)-カルバモイル)-ビペラジン、1-(N-アリルカルバモイル)-ビペラジン、1-(N-シナミルカルバモイル)-ビペラジン、1-(N-シクロペンチルカルバモイル)-ビペラジン、1-(N-フェニルカルバモイル)-ビペラジン、1-(N-(2-クロロフェニル)-カルバモイル)-ビペラジン、1-(N-(3-クロロフェニル)-カルバモイル)-ビペラジン、1-(N-(4-クロロフェニル)-カルバモイル)-ビペラジン、1-(N-(2-プロモフェニル)-カルバモイル)-ビペラジン、1-(N-(3-プロモフェニル)-カルバモイル)-ビペラジン、1-(N-(4-プロモフェニル)-カルバモイル)-ビペラジン、1-(N-(2-メトキシフェニル)-カルバモイル)-ビペラジン、1-(N-(3-メトキシフェニル)-カルバモイル)-ビペラジン、1-(N-(4-メトキシフェニル)-カルバモイル)-ビペラジン、1-(N-(2-ニトロフェニル)-カルバモイル)-ビペラジン、1-(N-(3-ニトロフェニル)-カルバモイル)-ビペラジン、1-(N-(4-ニトロフェニル)-カルバモイル)-ビペラジン、1-(N-(9-フルオレニルメチル)-カルバモイル)-ビペラジン、1-

(N-(2,4-ジクロロフェニル)-カルバモイル) -ピペラジン, 1-(N-(3,4-ジクロロフェニル)-カルバモイル)-ピペラジン, 1-(N-(2,4-フルオロフェニル)-カルバモイル)-ピペラジン, 1-(N,N-ジメチルカルバモイル)-ピペラジン, 1-(N,N-ジエチルカルバモイル)-ピペラジン, 1-(N,N-ジベンジルカルバモイル)-ピペラジン, 1-(N-メチル-N-フェニルカルバモイル)-ピペラジン, 1-(N-エチル-N-ベンジルカルバモイル)-ピペラジン, 1-(ピロリジンカルボニル)-ピペラジン, 1-(ピペリジンカルボニル)-ピペラジン, 1-(モルホリンカルボニル)-ピペラジン, 1-(1-ベンジル-ピペラジン-カルボニル)-ピペラジン, 1-(1-フェニル-ピペラジン-カルボニル)-ピペラジン, 1-(4-ベンジル-ピペリジン-1-カルボニル)-ピペラジン, 1-(N-(1-ナフチル)-カルバモイル)-ピペラジン, 1-(N-(2-ナフチル)-カルバモイル)-ピペラジン, 1-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペラジン, 1-(N-(p-トリエンスルホニル)-カルバモイル)-1-(N-シナミルカルバモイル)-1-ホモピペラジン, 1-(N-(3-クロロフェニル)-カルバモイル)-ホモピペラジン, 1-(N-ブチルカルバモイル)-ホモピペラジン, 1-(N-ベンジルカルバモイル)-1,4-ジアザシクロオクタン, 1-(N-(1-ナフチル)-カルバモイル)-1,4-ジアザシクロオクタン, 1-(N,N-ジメチルカルバモイル)-1,5-ジアザシクロオクタン, 1-(N,N-ジベンジルカルバモイル)-1,5-ジアザシクロオクタン, 1-(N-フェニルカルバモイル)-1,5-ジアザシクロオクタン

などを挙げることができる。又本反応に用いることのできる前記式(3)で表わされる化合物としては、例えば、

1-(アゼチジン-1-カルボニル)プロピオン酸, 3-(ピロリジン-1-カルボニル)プロピオン酸, 3-(チアゾリジン-3-カルボニル)プロピオン酸, 3-(3,4-ジヒドロピロリジン-1-カルボニル)プロピオン酸, 3-(ピペリジン-1-カルボニル)プロピオン酸, 3-(モルホリン-4-カルボニル)プロピオン酸, 3-(チオモルホリン-4-カルボニル)プロピオン酸, E-3-(アゼチジン-1-カルボニル)アクリル酸, E-3-(ピロリジン-1-カルボニル)アクリル酸, E-3-(チアゾリジン-3-カルボニル)アクリル酸, E-3-(3,4-ジヒドロピロリジン-1-カルボニル)アクリル酸, E-3-(ピペリジン-1-カルボニル)アクリル酸, E-3-(モルホリン-4-カルボニル)アクリル酸, E-3-(チオモルホリン-4-カルボニル)アクリル酸, Z-3-(アゼチジン-1-カルボニル)アクリル酸, Z-3-(ピロリジン-1-カルボニル)アクリル酸, Z-3-(チアゾリジン-3-カルボニル)アクリル酸, Z-3-(3,4-

ジヒドロピロリジン-1-カルボニル)アクリル酸, Z-3-(ピペリジン-1-カルボニル)アクリル酸, Z-3-(モルホリン-4-カルボニル)アクリル酸, Z-3-(チオモルホリン-4-カルボニル)アクリル酸, トランス-2-(ピロリジン-1-カルボニル)-シクロペンタン-1-カルボン酸, シス-2-(ピロリジン-1-カルボニル)-シクロペンタン-1-カルボン酸, トランス-2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-シクロペンタン-1-カルボン酸, シス-2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-シクロペンタン-1-カルボン酸, トランス-2-(ピロリジン-1-カルボニル)-シクロブタン-1-カルボン酸, シス-2-(ピロリジン-1-カルボニル)-シクロブタン-1-カルボン酸, トランス-2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-シクロブタン-1-カルボン酸, シス-2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-シクロブタン-1-カルボン酸, トランス-2-(ピロリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸, シス-2-(ピロリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸, トランス-2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸, シス-2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸, 2-(ピロリジン-1-カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸, 2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸, 2-(ピロリジン-1-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸, 2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸, 2-(ピロリジン-1-カルボニル)-酪酸, 2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-酪酸, 4-(ピロリジン-1-カルボニル)-酪酸, 4-(チアゾリジン-3-カルボニル)-酪酸, 5-(ピロリジン-1-カルボニル)-吉草酸, 5-(チアゾリジン-3-カルボニル)-吉草酸, E-3-(ピロリジン-1-カルボニル)-クロトン酸, Z-3-(ピロリジン-1-カルボニル)-クロトン酸, E-2-メチル-3-(ピロリジン-1-カルボニル)-クロトン酸, E-3-(チアゾリジン-3-カルボニル)-クロトン酸, Z-3-(チアゾリジン-3-カルボニル)-クロトン酸, E-2-メチル-3-(チアゾリジン-3-カルボニル)-クロトン酸, Z-2-メチル-3-(チアゾリジン-3-カルボニル)-クロトン酸, 2-(ピロリジン-1-カルボニル)-安息香酸, 2-(チアゾリジン-3-カルボニル)-安息香酸, メチルアルコール, エチルアルコール, プロピルアルコール, イソプロピルアルコール, n-ブチルアルコール, i-ブチルアルコール, s-ブチルアルコール, t-ブチルアルコール, n-ペンチルアルコール, ネオペンチルアルコール, n-ヘキシルアルコール, n-ヘプチルアルコー



ル、 $\alpha$ -オクチルアルコール、 $\alpha$ -ノニルアルコール、 $\alpha$ -デシルアルコール、シクロプロピルアルコール、シクロブチルアルコール、シクロペンチルアルコール、シクロヘキシルアルコール、シクロペンチルメチルアルコール、シクロヘキシルメチルアルコール、シクロヘプチルアルコール、トリルアルコール、クロチルアルコール、シンナミルアルコール、ベンジルアルコール、2-クロヘキセノール、フェノール、1-ナフトール、2-ナフトール、アゼチジン、ピロリジン、チアゾリジン、3, 4-デヒドロピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、1-2-エトキシカルボニルアゼチジン、3-エトキシカルボニルアゼチジン、1-2-ヒドロキシメチルアゼチジン、3-ヒドロキシメチルアゼチジン、1, 2-エトキシカルボニルピロリジン、1-3-エトキシカルボニルピロリジン、1-2-ヒドロキシメチルピロリジン、1-3-ヒドロキシメチルピロリジン、1-2-エトキシカルボニルチアゾリジン、1-4-エトキシカルボニルチアゾリジン、1-2-ヒドロキシメチルチアゾリジン、1-4-ヒドロキシメチルチアゾリジン、1-2-エトキシカルボニル3, 4-デヒドロピロリジン、3-エトキシカルボニル3, 4-デヒドロピロリジン、3-ヒドロキシメチル3, 4-デヒドロピロリジン、1, 2-メトキシカルボニルピペリジン、1-3-メトキシカルボニルピペリジン、1-4-メトキシカルボニルピペリジン、1-2-ヒドロキシメチルピペリジン、1-3-ヒドロキシメチルピペリジン、4-ヒドロキシメチルピペリジン、1-3-メトキシカルボニルモルホリン、1-3-メトキシカルボニルチオモルホリン、1-3-ヒドロキシメチルモルホリン、1-3-ヒドロキシメチルチオモルホリン、グリシン、エチルエステル塩酸塩、1-アラニン、メチルエステル塩酸塩、1-アラニン、エチルエステル塩酸塩、3-アラニン、エチルエステル塩酸塩、1-ノルバリン、エチルエステル塩酸塩、1-バリン、メチルエステル塩酸塩、1-バリン、エチルエステル塩酸塩、1-バリン、シクロペンチルエステルp-トルエンスルホン酸塩、D-バリン、エチルエステル塩酸塩、1-ロイシン、メチルエステル塩酸塩、1-ロイシン、エチルエステル塩酸塩、1-ロイシン、 $\epsilon$ -ブチルエステル塩酸塩、1-イソロイシン、メチルエステル塩酸塩、1-ノルロイシン、エチルエステル塩酸塩、1- $\alpha$ -ベンジル-L-スレオニン、エチルエステル塩酸塩、1- $\alpha$ -ベンジル-L-セリン、エチルエステル塩酸塩、1- $\alpha$ -ベンジル-L-セリン、ベンジルエステル塩酸塩、1-アスパラギン酸、ジエチルエステル塩酸塩、1-グルタミン酸、ジエチルエステル塩酸塩、1-アスパラギン酸、エチルエステル塩酸塩、1-グルタミン酸、エチルエステル塩酸塩、1-s-エチルシステイン、エチルエステル塩酸塩、1-s-ベンジルシステイン、エチル

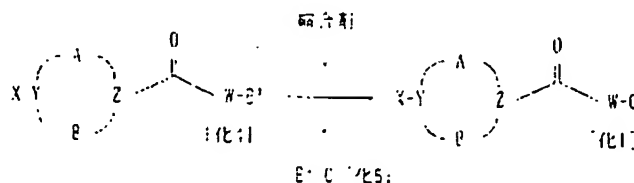
ルエステル塩酸塩、L-メチオニン、メチルエステル塩酸塩、L-メチオニン、エチルエステルp-トルエンスルホン酸塩、L-リジン、エチルエステル2塩酸塩、L-アルギニン、メチルエステル2塩酸塩、L-ヒスチジン、ベンジルエステルp-トルエンスルホン酸塩、L-フェニルアラニン、エチルエステル塩酸塩、L-フェニルアラニン、 $\epsilon$ -ブチルエステル塩酸塩、L-フェニルアラニン、シクロペンチルエステル塩酸塩、L-チロシン、メチルエステル塩酸塩、L- $\alpha$ -ベンジル-L-チロシン、メチルエステル塩酸塩、L-トリプトファン、メチルエステル塩酸塩、L-プロリン、メチルエステル塩酸塩、L-プロリン、シクロヘキシルエステル、p-トルエンスルホン酸塩、L-チオプロリン、メチルエステル塩酸塩、L-チオプロリン、 $\epsilon$ -ブチルエステル塩酸塩、L-アゼチジン、メチルエステル塩酸塩、L-ピペリジン-2-カルボン酸、エチルエステル塩酸塩、D, L-ピペリジン-2-カルボン酸、メチルエステル塩酸塩、L-ピペリジン-3-カルボン酸、エチルエステル塩酸塩、D, L-ピペリジン-3-カルボン酸、エチルエステル塩酸塩、ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル塩酸塩、L-ホモフェニルアラニンエチルエステル塩酸塩、L-フェニルグリシン、メチルエステル塩酸塩、ザルコシン、メチルエステル塩酸塩、L- $\alpha$ -ベンジル-L-ホモセリン、エチルエステル塩酸塩、L-s-ベンジル-L-ホモシステイン、エチルエステル塩酸塩、1-3, 4-デヒドロプロリン、メチルエステル塩酸塩、2-アミノイソ酪酸、エチルエステル塩酸塩、2-アミノ-2-エチル酪酸メチルエステル塩酸塩、2-アミノ-2-n-プロピルペンタン酸、メチルエステル塩酸塩、1-アミノシクロペンタンカルボン酸、エチルエステル塩酸塩、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸、エチルエステル塩酸塩、1-アミノシクロヘプタンカルボン酸、エチルエステル塩酸塩、2-アミノ安息香酸エチル、3-アミノ安息香酸エチル、4-アミノ安息香酸エチル、N-メチル-2-アミノ安息香酸エチル、2-アミノ-3-メチル安息香酸メチル、2-アミノ-6-メチル安息香酸メチル、2-クロロ-4-アミノ安息香酸メチル、グリシン、ピロリジンアミド、L-アラニン、アゼチジンアミド、 $\beta$ -アラニン、ピロリジンアミド、1-ノルバリン、チアゾリジンアミド、1-バリン、ピロリジンアミド、L-バリン、チアゾリジンアミド、L-ロイシン、ピペリジンアミド、L-ロイシン、モルホリンアミド、1-イソロイシン、3, 4-デヒドロピロリジンアミド、1-ノルロイシン、アゼチジンアミド、L- $\alpha$ -ベンジル-L-セリン、チアゾリジンアミド、L-アスパラギン、ピロリジンアミド、L-グルタミン、ピペリジンアミド、L-s-エチルシステイン、チオモルホリンアミド、L-s-ベンジルシステイン、ピペリジンアミド、L-メチオニン、ピロリジンアミド、L-アルギニン、チアゾリジンアミド、L-フェニル

29

アラニン・アゼチジンアミド、L-α-ベンジルチロ  
シン・モルホリンアミド、L-トリプトファン・ピロリ  
ジンアミド、L-プロリン・ピロリジンアミド、L-プロ  
リン・ピロリジンアミド、L-チオプロリン・ピロリ  
ジンアミド、L-チオプロリン・チアソリジンアミド、  
L-アゼチジン・ピペリジンアミド、L-ピペリジン  
-1-カルボン酸・チオモルホリンアミド、ピペリジン  
-1-カルボン酸・ピロリジンアミド、L-ホモフェニル  
アラニン・チアソリジンアミド、ザルコシン・アゼチジ  
ンアミド、L-α-ベンジル-ホモシステイン・3, 4  
-デヒドロピロリジンアミド、2-アミノイソ酪酸・モ  
ルホリンアミド、2-アミノシクロペンタンカルボン酸  
・チアソリジンアミド、2-アミノシクロヘプタンカル  
ボン酸・ピロリジンアミド、L-アラニン-L- (2-  
メトキシカルボニル)-ピロリジンアミド、L-バリン  
-L- (2-ヒドロキシメチル) ピロリジンアミド、L  
-バリン-L- (4-メトキシカルボニル) チアソリジ  
ンアミド、L-ロイシン-L- (2-ヒドロキシメチ  
ル) ピロリジンアミド、L-メチルシステイン-L  
- (2-メトキシカルボニル) アゼチジンアミド、L-  
フェニルアラニン-L- (2-メトキシカルボニル) ピ  
ペリジンアミド、L-チロシン- (4-ヒドロキシメチ  
ル) ピペリジンアミド、L-メチオニン-L- (2-ヒ  
ドロキシメチル) ピロリジンアミド、L-プロリン-L  
- (4-エトキシカルボニル) チアソリジンアミド、L  
-チオプロリン-L- (2-メトキシカルボニル) アゼ  
チジンアミド、2-アミノイソ酪酸-L- (3-ヒドロ  
キシメチル) モルホリンアミド、1-アミノシクロヘ  
プタンカルボン酸-L- (2-メトキシカルボニル)-  
3, 4-デヒドロピロリジンアミド、などを挙げることが  
できる。

【0017】本反応を行なうにあたっては、前記式化2  
のE<sup>1</sup>と前記式化3のE<sup>2</sup>が相異なって水素原子又はカ  
ルボキシル基である化合物を原料として用いる場合には  
縮合剤として

(反応2)



【0023】式中E<sup>1</sup>は水酸基又は水素原子を表わし、  
E<sup>2</sup>は水素原子を表わし、A、B、C、W、X、Y及び  
Zは前記と同じである。

【0024】本反応は、前記式化4で表わされる化合物  
と前記式化5で表わされる化合物を縮合剤の存在下反応  
させることにより、前記式化1で表わされる化合物を製  
造するものである。

30

- \*・1-エチル-3- (3-ジメテルアミノプロピル) カ  
ルボジイミド塩酸塩 (EDC)
- ・ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)
- ・1-ヒドロキシベンズトリアゾール共存下のジシクロ  
ヘキシルカルボジイミド
- ・N-ヒドロキシスクシンイミド共存下のジシクロヘキ  
シルカルボジイミド
- ・クロロ炭酸エチル
- ・クロロ炭酸イソブチル
- 10・塩化2, 6-ジクロロベンゾイル
- ・塩化ピバロイル
- ・塩化メタンスルホニル
- ・塩化4-メチルベンゼンスルホニル

などを使用することができる。

【0018】更に本反応を行なうにあたっては、前記式  
化2のE<sup>1</sup>と前記式化3のE<sup>2</sup>が同一で水素原子である  
化合物を原料として用いる場合には、縮合剤として

- ・カルボニルジイミダゾール
- ・クロロ炭酸フェニル

- 20・ビス (4-ニトロフェニル) カルボナート

などを使用することができる。

【0019】いずれの場合においても、反応は溶液中で  
行なうことが望ましく、用いることのできる溶媒としては  
ジエチルエーテル、ジイソブチルエーテル、テトラヒドロ  
フラン、1, 4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジク  
ロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、ベンゼ  
ン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメ  
チルアセトアミド、酢酸エチルなどを使用することがで  
きる。

【0020】また、反応は30℃〜20℃において円  
滑に進行するものである。

【0021】(反応2)

【0022】

【化3】

【0025】本反応に用いることのできる前記式化4で  
表わされる化合物としては例えば、N- (1-ベンジル  
オキシカルボニル)-ピペリジン-4-カルボニル)-グリ  
シニン

N- (4-ベンジルオキシカルボニル)-ピペリジン-1  
-カルボニル)-グリシニン

50 N- (1-ベンジルオキシカルボニル)-ピペリジン-4

32

N- (トランス-1- (N-ベンジルカルバミール) -  
シクロヘキサン-4-カルボニル) -グリシン  
N- (シス-1- (N-ベンジルカルバミール) -シク  
ロヘキサン-4-カルボニル) -グリシン  
N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ピペラ  
ジン-4-カルボニル) -グリシン  
N- (4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ピペリ  
ジン-1-カルボニル) -グリシン  
N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ピペリ  
ジン-4-カルボニル) -グリシン  
N- (トランス-4- (4-メチルベンゼンスルホニ  
ル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -グリシン  
N- (シス-4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -  
シクロヘキサン-1-カルボニル) -グリシン  
L-N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン  
-4-カルボニル) -アラニン  
N- (4-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-1  
-カルボニル) -アラニン  
N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4  
-カルボニル) -アラニン  
N- (トランス-1-ベンジルオキシカルボニル-シク  
ロヘキサン-4-カルボニル) -アラニン  
N- (シス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘ  
キサン-4-カルボニル) -アラニン  
N- (1- (3-フェニルプロピオニル) -ピペラジン  
-4-カルボニル) -アラニン  
N- (4- (3-フェニルプロピオニル) -ピペリジン  
-1-カルボニル) -アラニン  
N- (1- (3-フェニルプロピオニル) -ピペリジン  
-4-カルボニル) -アラニン  
N- (トランス-4- (3-フェニルプロピオニル) -  
シクロヘキサン-1-カルボニル) -アラニン  
N- (シス-4- (3-フェニルプロピオニル) -シク  
ロヘキサン-1-カルボニル) -アラニン  
N- (1-シンナモイル-ピペラジン-4-カルボニ  
ル) -アラニン  
N- (4-シンナモイル-ピペリジン-1-カルボニ  
ル) -アラニン  
N- (1-シンナモイル-ピペリジン-4-カルボニ  
ル) -アラニン  
N- (トランス-4-シンナモイル-シクロヘキサン-  
1-カルボニル) -アラニン  
N- (シス-4-シンナモイル-シクロヘキサン-1-  
カルボニル) -アラニン  
N- (1- (2-クロロシンナモイル) -ピペラジン-  
4-カルボニル) -アラニン  
N- (4- (2-クロロシンナモイル) -ピペリジン-  
1-カルボニル) -アラニン  
N- (1- (2-クロロシンナモイル) -ピペリジン-  
4-カルボニル) -アラニン

N- (トランス-4- (3-フェニルプロピオニル) -シクロヘキサノ-1-カルボニル) -バリン  
N- (シス-4- (3-フェニルプロピオニル) -シクロヘキサノ-1-カルボニル) -バリン  
N- (1-シンナモイル-ビベリジン-4-カルボニル) -バリン  
N- (4-シンナモイル-ビベリジン-1-カルボニル) -バリン  
N- (1-シンナモイル-ビベリジン-4-カルボニル) -バリン  
N- (トランス-4-シンナモイル-シクロヘキサノ-1-カルボニル) -バリン  
N- (シス-4-シンナモイル-シクロヘキサノ-1-カルボニル) -バリン  
N- (1- (2-クロロシンナモイル) -ビベリジン-4-カルボニル) -バリン  
N- (4- (2-クロロシンナモイル) -ビベリジン-1-カルボニル) -バリン  
N- (1- (2-クロロシンナモイル) -ビベリジン-4-カルボニル) -バリン  
N- (トランス-4- (2-クロロシンナモイル) -シクロヘキサノ-1-カルボニル) -バリン  
N- (シス-4- (2-クロロシンナモイル) -シクロヘキサノ-1-カルボニル) -バリン  
N- (1- (2-ナフトイル) -ビベリジン-4-カルボニル) -バリン  
N- (4- (2-ナフトイル) -ビベリジン-1-カルボニル) -バリン  
N- (1- (2-ナフトイル) -ビベリジン-4-カルボニル) -バリン  
N- (トランス-4- (2-ナフトイル) -シクロヘキサノ-1-カルボニル) -バリン  
N- (シス-4- (2-ナフトイル) -シクロヘキサノ-1-カルボニル) -バリン  
N- (1- (N-ベンジルカルバモイル) -ビベリジン-4-カルボニル) -バリン  
N- (4- (N-ベンジルカルバモイル) -ビベリジン-1-カルボニル) -バリン  
N- (1- (N-ベンジルカルバモイル) -ビベリジン-4-カルボニル) -バリン  
N- (トランス-1- (N-ベンジルカルバモイル) -シクロヘキサノ-4-カルボニル) -バリン  
N- (シス-1- (N-ベンジルカルバモイル) -シクロヘキサノ-4-カルボニル) -バリン  
N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビベリジン-4-カルボニル) -バリン  
N- (4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビベリジン-1-カルボニル) -バリン  
N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビベリジン-4-カルボニル) -バリン

10

30

30

40

**.50**

N- (トランス-4- (2-ナフトイル) -シクロヘキサ-1-カルボニル) -イソロイシン  
N- (シス-4- (2-ナフトイル) -シクロヘキサ-1-カルボニル) -イソロイシン  
N- (1- (N-ベンジルカルバモイル) -ピペラジン-4-カルボニル) -イソロイシン  
N- (4- (N-ベンジルカルバモイル) -ピペリジン-1-カルボニル) -イソロイシン  
N- (1- (N-ベンジルカルバモイル) -ピペリジン-4-カルボニル) -イソロイシン  
N- (トランス-1- (N-ベンジルカルバモイル) -シクロヘキサ-4-カルボニル) -イソロイシン  
N- (シス-1- (N-ベンジルカルバモイル) -シクロヘキサ-4-カルボニル) -イソロイシン  
N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ピペラジン-4-カルボニル) -イソロイシン  
N- (4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ピペリジン-1-カルボニル) -イソロイシン  
N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ピペリジン-4-カルボニル) -イソロイシン  
N- (トランス-4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -シクロヘキサ-1-カルボニル) -イソロイシン  
N- (シス-4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -シクロヘキサ-1-カルボニル) -イソロイシン  
N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-1-カルボニル) -メチオニン  
N- (4-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-1-カルボニル) -メチオニン  
N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル) -メチオニン  
N- (トランス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサ-4-カルボニル) -メチオニン  
N- (シス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサ-4-カルボニル) -メチオニン  
N- (1- (3-フェニルプロピオニル) -ピペラジン-4-カルボニル) -メチオニン  
N- (4- (3-フェニルプロピオニル) -ピペリジン-1-カルボニル) -メチオニン  
N- (1- (3-フェニルプロピオニル) -ピペリジン-4-カルボニル) -メチオニン  
N- (トランス-4- (3-フェニルプロピオニル) -シクロヘキサ-1-カルボニル) -メチオニン  
N- (シス-4- (3-フェニルプロピオニル) -シクロヘキサ-1-カルボニル) -メチオニン  
N- (1-シンナモイル-ピペラジン-4-カルボニル) -メチオニン  
N- (4-シンナモイル-ピペリジン-1-カルボニル) -メチオニン  
N- (1-シンナモイル-ピペリジン-4-カルボニル) -メチオニン

- N- (トランス-1-シンナモイル-シクロヘキサ-  
 1-カルボニル) -メチオニン  
 N- (シス-4-シンナモイル-シクロヘキサ-1-  
 カルボニル) -メチオニン  
 N- (1- (2-クロロシンナモイル) -ビペラジン-  
 1-カルボニル) -メチオニン  
 N- (1- (2-クロロシンナモイル) -ビペリジン-  
 1-カルボニル) -メチオニン  
 N- (1- (2-クロロシンナモイル) -ビペリジン-  
 1-カルボニル) -メチオニン  
 N- (トランス-4- (2-クロロシンナモイル) -シ  
 クロヘキサ-1-カルボニル) -メチオニン  
 N- (シス-4- (2-クロロシンナモイル) -シクロ  
 ヘキサ-1-カルボニル) -メチオニン  
 N- (1- (2-ナフトイル) -ビペラジン-4-カル  
 ボニル) -メチオニン  
 N- (4- (2-ナフトイル) -ビペリジン-1-カル  
 ボニル) -メチオニン  
 N- (1- (2-ナフトイル) -ビペリジン-4-カル  
 ボニル) -メチオニン  
 N- (トランス-4- (2-ナフトイル) -シクロヘキ  
 サ-1-カルボニル) -メチオニン  
 N- (シス-1- (2-ナフトイル) -シクロヘキサ  
 1-カルボニル) -メチオニン  
 N- (1- (N-ベンジルカルバモイル) -ビペラジン  
 1-カルボニル) -メチオニン  
 N- (4- (N-ベンジルカルバモイル) -ビペリジン  
 1-カルボニル) -メチオニン  
 N- (1- (N-ベンジルカルバモイル) -ビペリジン  
 1-カルボニル) -メチオニン  
 N- (トランス-1- (N-ベンジルカルバモイル) -  
 クロヘキサ-4-カルボニル) -メチオニン  
 N- (シス-1- (N-ベンジルカルバモイル) -シク  
 ロヘキサ-4-カルボニル) -メチオニン  
 N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビペラ  
 ジン-4-カルボニル) -メチオニン  
 N- (4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビペリ  
 ジン-1-カルボニル) -メチオニン  
 N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビペリ  
 ジン-4-カルボニル) -メチオニン  
 N- (トランス-4- (4-メチルベンゼンスルホニ  
 ル) -シクロヘキサ-1-カルボニル) -メチオニン  
 N- (シス-4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -  
 クロヘキサ-1-カルボニル) -メチオニン  
 N- (1- (N-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン  
 4-カルボニル) -プロリン  
 N- (4- (N-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-1  
 -カルボニル) -プロリン  
 N- (1- (N-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4  
 -カルボニル) -プロリン  
 N- (トランス-1- (N-ベンジルオキシカルボニル-シク  
 ロヘキサ-4-カルボニル) -プロリン  
 N- (シス-1- (N-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘ  
 キサン-4-カルボニル) -プロリン  
 N- (1- (3-フェニルプロピオニル) -ビペラジン  
 4-カルボニル) -プロリン  
 N- (4- (3-フェニルプロピオニル) -ビペリジン  
 1-カルボニル) -プロリン  
 N- (1- (3-フェニルプロピオニル) -ビペリジン  
 4-カルボニル) -プロリン  
 N- (トランス-4- (3-フェニルプロピオニル) -  
 シクロヘキサ-1-カルボニル) -プロリン  
 N- (シス-4- (3-フェニルプロピオニル) -シク  
 ロヘキサ-1-カルボニル) -プロリン  
 N- (1-シンナモイル-ビペラジン-4-カルボニ  
 ル) -プロリン  
 N- (4-シンナモイル-ビペリジン-1-カルボニ  
 ル) -プロリン  
 N- (1-シンナモイル-ビペリジン-4-カルボニ  
 ル) -プロリン  
 N- (トランス-4-シンナモイル-シクロヘキサ-  
 1-カルボニル) -プロリン  
 N- (シス-4-シンナモイル-シクロヘキサ-1  
 カルボニル) -プロリン  
 N- (1- (2-クロロシンナモイル) -ビペラジン-  
 4-カルボニル) -プロリン  
 N- (4- (2-クロロシンナモイル) -ビペリジン-  
 1-カルボニル) -プロリン  
 N- (1- (2-クロロシンナモイル) -ビペリジン-  
 4-カルボニル) -プロリン  
 N- (トランス-4- (2-クロロシンナモイル) -シ  
 クロヘキサ-1-カルボニル) -プロリン  
 N- (シス-4- (2-クロロシンナモイル) -シクロ  
 ヘキサ-1-カルボニル) -プロリン  
 N- (1- (2-ナフトイル) -ビペラジン-4-カル  
 ボニル) -プロリン  
 N- (4- (2-ナフトイル) -ビペリジン-1-カル  
 ボニル) -プロリン  
 N- (1- (2-ナフトイル) -ビペリジン-4-カル  
 ボニル) -プロリン  
 N- (トランス-4- (2-ナフトイル) -シクロヘキ  
 サ-1-カルボニル) -プロリン  
 N- (シス-4- (2-ナフトイル) -シクロヘキサ  
 1-カルボニル) -プロリン  
 N- (1- (N-ベンジルカルバモイル) -ビペラジン  
 4-カルボニル) -プロリン  
 N- (4- (N-ベンジルカルバモイル) -ビペリジン  
 1-カルボニル) -プロリン  
 N- (1- (N-ベンジルカルバモイル) -ビペリジン

4-カルボニル) - プロリン  
 N- (トランス-1- (N-ベンジルカルバモイル) -  
 クロヘキサン-4-カルボニル) - プロリン  
 N- (シス-1- (N-ベンジルカルバモイル) -シク  
 ロヘキサン-4-カルボニル) - プロリン  
 N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビペラ  
 ジン-4-カルボニル) - プロリン  
 N- (4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビペリ  
 ジン-1-カルボニル) - プロリン  
 N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビペリ  
 ジン-4-カルボニル) - プロリン  
 N- (トランス-4- (4-メチルベンゼンスルホニ  
 ル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) - プロリン  
 N- (シス-4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -  
 シクロヘキサン-1-カルボニル) - プロリン  
 N- (1- (N-ベンジロキシカルボニル-ビペラジン  
 4-カルボニル) -チオプロリン  
 N- (4-ベンジロキシカルボニル-ビペリジン-1-  
 カルボニル) -チオプロリン  
 N- (1-ベンジロキシカルボニル-ビペリジン-4-  
 カルボニル) -チオプロリン  
 N- (トランス-1-ベンジロキシカルボニル-シク  
 ロヘキサン-4-カルボニル) -チオプロリン  
 N- (シス-1-ベンジロキシカルボニル-シクロヘ  
 キサン-4-カルボニル) -チオプロリン  
 N- (1- (3-フェニルプロピオニル) -ビペラジン  
 1-カルボニル) -チオプロリン  
 N- (4- (3-フェニルプロピオニル) -ビペリジン  
 1-カルボニル) -チオプロリン  
 N- (1- (3-フェニルプロピオニル) -ビペリジン  
 1-カルボニル) -チオプロリン  
 N- (トランス-4- (3-フェニルプロピオニル) -  
 クロヘキサン-1-カルボニル) -チオプロリン  
 N- (シス-1- (3-フェニルプロピオニル) -シク  
 ロヘキサン-1-カルボニル) -チオプロリン  
 N- (1-シナモイル-ビペラジン-4-カルボニ  
 ル) -チオプロリン  
 N- (4-シナモイル-ビペリジン-1-カルボニ  
 ル) -チオプロリン  
 N- (1-シナモイル-ビペリジン-4-カルボニ  
 ル) -チオプロリン  
 N- (トランス-4-シナモイル-シクロヘキサン-  
 1-カルボニル) -チオプロリン  
 N- (シス-4-シナモイル-シクロヘキサン-1-  
 カルボニル) -チオプロリン  
 N- (1- (2-クロロシナモイル) -ビペラジン-  
 1-カルボニル) -チオプロリン  
 N- (4- (2-クロロシナモイル) -ビペリジン-  
 1-カルボニル) -チオプロリン  
 N- (1- (2-クロロシナモイル) -ビペリジン- 50

4-カルボニル) -チオプロリン  
 N- (トランス-4- (2-クロロシナモイル) -シ  
 クロヘキサン-1-カルボニル) -チオプロリン  
 N- (シス-4- (2-クロロシナモイル) -シクロ  
 ヘキサン-1-カルボニル) -チオプロリン  
 N- (1- (2-ナフトイル) -ビペラジン-4-カル  
 ボニル) -チオプロリン  
 N- (4- (2-ナフトイル) -ビペリジン-1-カル  
 ボニル) -チオプロリン  
 N- (1- (2-ナフトイル) -ビペリジン-4-カル  
 ボニル) -チオプロリン  
 N- (トランス-4- (2-ナフトイル) -シクロヘキ  
 サン-1-カルボニル) -チオプロリン  
 N- (シス-4- (2-ナフトイル) -シクロヘキサン  
 -1-カルボニル) -チオプロリン  
 N- (1- (N-ベンジルカルバモイル) -ビペラジン  
 -4-カルボニル) -チオプロリン  
 N- (4- (N-ベンジルカルバモイル) -ビペリジン  
 -1-カルボニル) -チオプロリン  
 N- (1- (N-ベンジルカルバモイル) -ビペリジン  
 -4-カルボニル) -チオプロリン  
 N- (トランス-1- (N-ベンジルカルバモイル) -  
 シクロヘキサン-4-カルボニル) -チオプロリン  
 N- (シス-1- (N-ベンジルカルバモイル) -シク  
 ロヘキサン-4-カルボニル) -チオプロリン  
 N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビペラ  
 ジン-4-カルボニル) -チオプロリン  
 N- (4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビペリ  
 ジン-1-カルボニル) -チオプロリン  
 N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビペリ  
 ジン-4-カルボニル) -チオプロリン  
 N- (トランス-4- (4-メチルベンゼンスルホニ  
 ル) -シクロヘキサン-1-カルボニル) -チオプロリ  
 N- (シス-4- (4-メチルベンゼンスルホニル)  
 シクロヘキサン-1-カルボニル) -チオプロリン  
 N- (1-ベンジロキシカルボニル-ビペラジン-4-  
 カルボニル) -アミノ-イソ酪酸  
 N- (4-ベンジロキシカルボニル-ビペリジン-1-  
 カルボニル) -アミノ-イソ酪酸  
 N- (1-ベンジロキシカルボニル-ビペリジン-4-  
 カルボニル) -アミノ-イソ酪酸  
 N- (トランス-1-ベンジロキシカルボニル-シク  
 ロヘキサン-4-カルボニル) -アミノ-イソ酪酸  
 N- (シス-1-ベンジロキシカルボニル-シクロヘ  
 キサン-4-カルボニル) -アミノ-イソ酪酸  
 N- (1- (3-フェニルプロピオニル) -ビペラジン  
 -4-カルボニル) -アミノ-イソ酪酸  
 N- (4- (3-フェニルプロピオニル) -ビペリジン  
 -1-カルボニル) -アミノ-イソ酪酸

41

N- (1- (3- フェニルプロピオニル) -ピペリジン  
1-カルボニル) -アミノ-イソ酪酸  
N- (トランス-4- (3-フェニルプロピオニル) -  
シクロヘキサ-1-カルボニル) -アミノ-イソ酪酸  
N- (シス-1- (3-フェニルプロピオニル) -シク  
ロヘキサ-1-カルボニル) -アミノ-イソ酪酸  
N- (1-シナモイル-ピペラジン-4-カルボニ  
ル) -アミノ-イソ酪酸  
N- (4-シナモイル-ピペリジン-1-カルボニ  
ル) -アミノ-イソ酪酸  
N- (1-シナモイル-ピペリジン-4-カルボニ  
ル) -アミノ-イソ酪酸  
N- (トランス-4-シナモイル-シクロヘキサ-  
1-カルボニル) -アミノ-イソ酪酸  
N- (シス-4-シナモイル-シクロヘキサ-1-  
カルボニル) -アミノ-イソ酪酸  
N- (1- (2-クロロシナモイル) -ピペラジン-  
4-カルボニル) -アミノ-イソ酪酸  
N- (4- (2-クロロシナモイル) -ピペリジン-  
1-カルボニル) -アミノ-イソ酪酸  
N- (1- (2-クロロシナモイル) -ピペリジン-  
4-カルボニル) -アミノ-イソ酪酸  
N- (トランス-4- (2-クロロシナモイル) -シ  
クロヘキサ-1-カルボニル) -アミノ-イソ酪酸  
N- (シス-4- (2-クロロシナモイル) -シク  
ロヘキサ-1-カルボニル) -アミノ-イソ酪酸  
N- (1- (2-ナフトイル) -ピペラジン-4-カル  
ボニル) -アミノ-イソ酪酸  
N- (4- (2-ナフトイル) -ピペリジン-1-カル  
ボニル) -アミノ-イソ酪酸  
N- (1- (2-ナフトイル) -ピペリジン-4-カル  
ボニル) -アミノ-イソ酪酸  
N- (トランス-4- (2-ナフトイル) -シクロヘキ  
サン-1-カルボニル) -アミノ-イソ酪酸  
N- (シス-4- (2-ナフトイル) -シクロヘキサ  
ン-1-カルボニル) -アミノ-イソ酪酸  
N- (1- (N-ベンジルカルバモイル) -ピペラジン  
-4-カルボニル) -アミノ-イソ酪酸  
N- (4- (N-ベンジルカルバモイル) -ピペリジン  
-1-カルボニル) -アミノ-イソ酪酸  
N- (1- (N-ベンジルカルバモイル) -ピペリジン  
-4-カルボニル) -アミノ-イソ酪酸  
N- (トランス-1- (N-ベンジルカルバモイル) -  
シクロヘキサ-1-カルボニル) -アミノ-イソ酪酸  
N- (シス-1- (N-ベンジルカルバモイル) -シク  
ロヘキサ-1-カルボニル) -アミノ-イソ酪酸  
N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ピペラ  
ジン-4-カルボニル) -アミノ-イソ酪酸  
N- (4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ピペリ  
ジン-1-カルボニル) -アミノ-イソ酪酸

42

N- (1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ピペリ  
ジン-4-カルボニル) -アミノ-イソ酪酸  
N- (トランス-4- (4-メチルベンゼンスルホニ  
ル) -シクロヘキサ-1-カルボニル) -アミノ-イ  
ソ酪酸  
N- (シス-4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -  
シクロヘキサ-1-カルボニル) -アミノ-イソ酪酸  
N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-4  
-カルボニル) -アミノシクロペンタンカルボン酸  
10 N- (4-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-1  
-カルボニル) -1-アミノシクロペンタンカルボン酸  
N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4  
-カルボニル) -1-アミノシクロペンタンカルボン酸  
N- (トランス-1-ベンジルオキシカルボニル-シク  
ロヘキサ-4-カルボニル) -1-アミノシクロペン  
タンカルボン酸  
N- (シス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘ  
キサ-4-カルボニル) -1-アミノシクロペンタン  
カルボン酸  
20 N- (1- (3-フェニルプロピオニル) -ピペラジン  
-4-カルボニル) -1-アミノシクロペンタンカルボ  
ン酸  
N- (4- (3-フェニルプロピオニル) -ピペリジン  
-1-カルボニル) -1-アミノシクロペンタンカルボ  
ン酸  
N- (1- (3-フェニルプロピオニル) -ピペリジン  
-4-カルボニル) -1-アミノシクロペンタンカルボ  
ン酸  
N- (トランス-4- (3-フェニルプロピオニル) -  
シクロヘキサ-1-カルボニル) -1-アミノシクロ  
ペンタンカルボン酸  
N- (シス-4- (3-フェニルプロピオニル) -シク  
ロヘキサ-1-カルボニル) -1-アミノシクロペン  
タンカルボン酸  
N- (1-シナモイル-ピペラジン-4-カルボニ  
ル) -1-アミノシクロペンタンカルボン酸  
N- (4-シナモイル-ピペリジン-1-カルボニ  
ル) -1-アミノシクロペンタンカルボン酸  
N- (1-シナモイル-ピペリジン-4-カルボニ  
ル) -1-アミノシクロペンタンカルボン酸  
30 N- (トランス-4-シナモイル-シクロヘキサ-  
1-カルボニル) -アミノシクロペンタンカルボン酸  
N- (シス-4-シナモイル-シクロヘキサ-1-  
カルボニル) -1-アミノシクロペンタンカルボン酸  
N- (1- (2-クロロシナモイル) -ピペラジン-  
4-カルボニル) -1-アミノシクロペンタンカルボン  
酸  
N- (4- (2-クロロシナモイル) -ピペリジン-  
1-カルボニル) -1-アミノシクロペンタンカルボン  
酸  
40 N- (1- (2-クロロシナモイル) -ピペリジン-  
4-カルボニル) -1-アミノシクロペンタンカルボン  
酸

50 酸



10

N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサノカルボン酸  
N-(4-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサノカルボン酸  
N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサノカルボン酸  
N-(トランス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサ-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサノカルボン酸

N-(シス-1-ベンジルオキシカルボニル-シクロヘキサシン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサカルボン酸

N (1-(3-フェニルプロピオニル)-D-ペラジ  
-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカル  
ボニル

N (4-(3-フェニルプロピオニル)-ピペリジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボニル

N-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボキシ酸

V- (トランス-4-(3-フェニルプロピオニル)-  
シクロヘキサン-1-カルボニル)-1-アミノシクロ  
ヘキサンカルボン酸

パー（シス-4-（3-フェニルプロピオン）-シクロ  
ロヘキサン-1-カルボニル）-1-アミノシクロヘキ  
サ：カルボン酸

（1-シンナモイル-ピペラジン-4-カルボニル）-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

（4-シンナモイル-ピペリジン-1-カルボニル）-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

γ-(1-シンナミール-ヒペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

(トランス-4-シナモイル・シクロヘキサン  
カルボニル) -1-アミノシクロヘキサンカルボン

— (シス-4-シンナモイル-シクロヘキサン-1-  
ルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

・ (1-(2-クロロシナモイル)-ピペラジン-  
カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン

(4-(2-クロロシナモイル)-ピペリジン-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン

・ (1-(2-クロロシナモイル)-2-ペリジニ-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン

(トランス-4-(2-クロロシナモイル)-シ  
ヘキサシ 1-カルボニル) 1-アミノシクロヘ

## ギナンカルボン酸

- N-(シス-4-(2-クロロシナモイル)-シクロヘキサ-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサカルボン酸
- N-(1-(2-ナフトイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサカルボン酸
- N-(4-(2-ナフトイル)-ピペラジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサカルボン酸
- N-(1-(2-ナフトイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサカルボン酸
- N-(トランス-4-(2-ナフトイル)-シクロヘキサ-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサカルボン酸
- N-(シス-4-(2-ナフトイル)-シクロヘキサ-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサカルボン酸
- N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサカルボン酸
- N-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペラジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサカルボン酸
- N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペラジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサカルボン酸
- N-(トランス-1-(N-ベンジルカルバモイル)-シクロヘキサ-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサカルボン酸
- N-(シス-1-(N-ベンジルカルバモイル)-シクロヘキサ-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサカルボン酸
- N-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサカルボン酸
- N-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサカルボン酸
- N-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサカルボン酸
- N-(トランス-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサ-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサカルボン酸
- N-(シス-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-シクロヘキサ-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサカルボン酸
- N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサカルボン酸
- N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペラジン-1-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサカルボン酸

- 2 (1-(3-フェニルプロピオニル)-ピペラジン-4-カルボニル)-酢酸
- 3 (1-(3-フェニルプロピオニル)-ピペラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸
- 2 (1-シナモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-酢酸
- 3 (1-シナモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸
- 2 (1-(2-クロロシナモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-酢酸
- 3 (1-(2-クロロシナモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸
- 2 (1-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-酢酸
- 3 (1-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸
- 2 (1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペラジン-4-カルボニル)-酢酸
- 3 (1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸
- 2 (1-(2-ナフトイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-酢酸
- 3 (1-(2-ナフトイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸
- 2 (4-ベンジロキシカルボニル)-ピペラジン-1-カルボニル)-酢酸
- 3 (4-ベンジロキシカルボニル)-ピペラジン-1-カルボニル)-プロピオン酸
- 2 (4-(3-フェニルプロピオニル)-ピペラジン-1-カルボニル)-酢酸
- 3 (4-(3-フェニルプロピオニル)-ピペラジン-1-カルボニル)-プロピオン酸
- 2 (4-シナモイル)-ピペラジン-1-カルボニル)-酢酸
- 3 (4-シナモイル)-ピペラジン-1-カルボニル)-プロピオン酸
- 2 (4-(2-クロロシナモイル)-ピペラジン-1-カルボニル)-酢酸
- 3 (4-(2-クロロシナモイル)-ピペラジン-1-カルボニル)-プロピオン酸
- 2 (4-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペラジン-1-カルボニル)-酢酸
- 3 (4-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペラジン-1-カルボニル)-プロピオン酸
- 2 (4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-カルボニル)-酢酸
- 3 (4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-カルボニル)-プロピオン酸
- 2 (4-(2-ナフトイル)-ピペラジン-1-カルボニル)-酢酸

3-(1-(2-ナフトイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-プロピオン酸  
 4-(1-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ホモピペラジン-4-カルボニル)-酢酸  
 3-(1-(ベンジルオキシカルボニル)-ホモピペラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸  
 2-(1-(2-ナフトイル)-ホモピペラジン-4-カルボニル)-酢酸  
 4-(1-(2-ナフトイル)-ホモピペラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸  
 2-(4-(2-ナフトイル)-ホモピペラジン-1-カルボニル)-酢酸  
 4-(4-(2-ナフトイル)-ホモピペラジン-1-カルボニル)-プロピオン酸  
 トランス-2-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 シス-2-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 トランス-2-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 シス-2-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 トランス-2-(1-シンナモイル-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 シス-2-(1-シンナモイル-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 トランス-2-(1-(2-クロロ-シンナモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 シス-2-(1-(2-クロロ-シンナモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 トランス-2-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 シス-2-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 トランス-2-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 シス-2-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 トランス-2-(1-(2-ナフトイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸

シス-2-(1-(2-ナフトイル)-ピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 トランス-2-(4-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 シス-2-(4-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 トランス-2-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 シス-2-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 トランス-2-(4-シンナモイル-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 シス-2-(4-シンナモイル-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 トランス-2-(4-(2-クロロシンナモイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 シス-2-(4-(2-クロロシンナモイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 トランス-2-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 シス-2-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 トランス-2-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 シス-2-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 トランス-2-(4-2-ナフトイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 シス-2-(4-2-ナフトイル)-ピペリジン-1-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 トランス-2-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ホモピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 シス-2-(1-ベンジルオキシカルボニル)-ホモピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 トランス-2-(1-(2-ナフトイル)-ホモピペラジン-4-カルボニル)-シクロヘキサン-1-カルボン酸  
 シス-2-(1-(2-ナフトイル)-ホモピペラジン

10

37

30

40

56

51

A-3-(1-(2-クロロシナモイル)-ビペラ  
 ジン-4-カルボニル)-アクリル酸  
 B-3-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペラ  
 ジン-4-カルボニル)-アクリル酸  
 C-3-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペラ  
 ジン-4-カルボニル)-アクリル酸  
 D-3-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビ  
 ペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸  
 E-3-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビ  
 ペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸  
 F-3-(1-(2-ナフトイル)-ビペラジン-4-  
 カルボニル)-アクリル酸  
 G-3-(1-(2-ナフトイル)-ビペラジン-4-  
 カルボニル)-アクリル酸  
 H-3-(4-ベンジロキシカルボニル-ビペリジン  
 1-カルボニル)-アクリル酸  
 I-3-(4-ベンジロキシカルボニル-ビペリジン  
 1-カルボニル)-アクリル酸  
 J-3-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリ  
 ジン-1-カルボニル)-アクリル酸  
 K-3-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリ  
 ジン-1-カルボニル)-アクリル酸  
 L-3-(4-シナモイル-ビペリジン-1-カルボ  
 ニル)-アクリル酸  
 M-3-(4-シナモイル-ビペリジン-1-カルボ  
 ニル)-アクリル酸  
 N-3-(1-(2-クロロシナモイル)-ビペリジン  
 1-カルボニル)-アクリル酸  
 O-3-(4-(2-クロロシナモイル)-ビペリジン  
 1-カルボニル)-アクリル酸  
 P-3-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペリ  
 ジン-1-カルボニル)-アクリル酸  
 Q-3-(4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペリ  
 ジン-1-カルボニル)-アクリル酸  
 R-3-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビ  
 ペリジン-1-カルボニル)-アクリル酸  
 S-3-(4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビ  
 ペリジン-1-カルボニル)-アクリル酸  
 T-3-(1-(2-ナフトイル)-ビペリジン-1-  
 カルボニル)-アクリル酸  
 U-3-(1-(2-ナフトイル)-ビペリジン-1-  
 カルボニル)-アクリル酸  
 V-3-(1-(1-ベンジロキシカルボニル)-ホモビ  
 ペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸  
 W-3-(1-(1-ベンジロキシカルボニル)-ホモビ  
 ペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸  
 X-3-(1-(2-ナフトイル)-ホモビペラジン-  
 4-カルボニル)-アクリル酸  
 Y-3-(1-(2-ナフトイル)-ホモビペラジン-  
 1-カルボニル)-アクリル酸

52

B-3-(1-(2-ナフトイル)-ホモビペリジン-  
 1-カルボニル)-アクリル酸  
 E-3-(4-(2-ナフトイル)-ホモビペリジン-  
 1-カルボニル)-アクリル酸  
 2-(1-ベンジロキシカルボニル-ビペラジン-4-  
 カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸  
 2-(1-ベンジロキシカルボニル-ビペラジン-4-  
 カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸  
 2-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペラジン-  
 4-カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸  
 2-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ビペラジン-  
 4-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸  
 2-(1-シナモイル-ビペラジン-4-カルボニ  
 ル)-シクロペンテン-1-カルボン酸  
 2-(1-シナモイル-ビペラジン-4-カルボニ  
 ル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸  
 2-(1-(2-クロロシナモイル)-ビペラジン  
 -4-カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸  
 2-(1-(2-クロロシナモイル)-ビペラジン  
 -1-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸  
 2-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペラジン  
 -4-カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸  
 2-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビペラジン  
 -4-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸  
 2-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペラ  
 ジン-4-カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボ  
 ン酸  
 2-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビペラ  
 ジン-4-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボ  
 ン酸  
 2-(1-(2-ナフトイル)-ビペラジン-4-カル  
 ボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸  
 2-(1-(2-ナフトイル)-ビペラジン-4-カル  
 ボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸  
 2-(4-ベンジロキシカルボニル-ビペリジン-1-  
 カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸  
 2-(4-ベンジロキシカルボニル-ビペリジン-1-  
 カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸  
 2-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリジン  
 -1-カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸  
 2-(4-(3-フェニルプロピオニル)-ビペリジン  
 -1-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸  
 2-(4-シナモイル-ビペリジン-1-カルボニ  
 ル)-シクロペンテン-1-カルボン酸  
 2-(4-シナモイル-ビペリジン-1-カルボニ  
 ル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸  
 2-(4-(2-クロロシナモイル)-ビペリジン-1-  
 カルボニル)-シクロペンテン-1-カルボン酸  
 2-(4-(2-クロロシナモイル)-ビペリジン-  
 1-カルボニル)-シクロヘキセン-1-カルボン酸

2- (4- (N-ベンジルカルバモイル) -ピペリジン  
 1-カルボニル) -シクロペンテン-1-カルボン酸  
 2- (4- (N-ベンジルカルバモイル) -ピペリジン  
 1-カルボニル) -シクロヘキセン-1-カルボン酸  
 2- (4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ピペリ  
 ジン-1-カルボニル) -シクロペンテン-1-カルボ  
 ン酸  
 2- (4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ピペリ  
 ジン-1-カルボニル) -シクロヘキセン-1-カルボ  
 ン酸  
 2- (4- (2-ナフトイル) -ピペリジン-1-カル  
 ボニル) -シクロペンテン-1-カルボン酸  
 2- (4- (2-ナフトイル) -ピペリジン-1-カル  
 ボニル) -シクロヘキセン-1-カルボン酸  
 2- (1- (ベンジルオキシカルボニル) -ホモビペラ  
 ジン-4-カルボニル) -シクロペンテン-1-カルボ  
 ン酸  
 2- (1- (ベンジルオキシカルボニル) -ホモビペラ  
 ジン-4-カルボニル) -シクロヘキセン-1-カルボ  
 ン酸  
 2- (1- (2-ナフトイル) -ホモビペラジン-4-  
 カルボニル) -シクロペンテン-1-カルボン酸  
 2- (1- (2-ナフトイル) -ホモビペラジン-4-  
 カルボニル) -シクロヘキセン-1-カルボン酸  
 2- (4- (2-ナフトイル) -ホモビペリジン-1-  
 カルボニル) -シクロペンテン-1-カルボン酸  
 2- (4- (2-ナフトイル) -ホモビペリジン-1-  
 カルボニル) -シクロヘキセン-1-カルボン酸  
 グリシン-1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジン  
 アミド塩酸塩  
 グリシン-1-ベンジルオキシカルボニル-ホモビペラ  
 ジンアミド塩酸塩  
 グリシン-4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン  
 アミド塩酸塩  
 グリシン-4-ベンジルオキシカルボニル-ホモビペリ  
 ジンアミド塩酸塩  
 グリシン-1- (3-フェニルプロピオニル) -ビペラ  
 ジンアミド塩酸塩  
 グリシン-1- (3-フェニルプロピオニル) -ホモビ  
 ペラジンアミド塩酸塩  
 グリシン-4- (3-フェニルプロピオニル) -ビペリ  
 ジンアミド塩酸塩  
 グリシン-4- (3-フェニルプロピオニル) -ホモビ  
 ペリジンアミド塩酸塩  
 グリシン-1-シナモイル-ビペラジンアミド塩酸塩  
 グリシン-1-シナモイル-ホモビペラジンアミド塩  
 酸塩  
 グリシン-4-シナモイル-ビペリジンアミド塩酸塩  
 グリシン-4-シナモイル-ホモビペリジンアミド塩  
 酸塩

グリシン-1- (2-クロコシナモイル) -ビペラジ  
 ンアミド塩酸塩  
 グリシン-1- (2-クロコシナモイル) -ホモビペ  
 ラジンアミド塩酸塩  
 グリシン-4- (2-クロコシナモイル) -ビペリジ  
 ンアミド塩酸塩  
 グリシン-4- (2-クロコシナモイル) -ホモビペ  
 リジンアミド塩酸塩  
 グリシン-1- (2-ナフトイル) -ビペラジンアミド  
 塩酸塩  
 グリシン-1- (2-ナフトイル) -ホモビペラジンア  
 ミド塩酸塩  
 グリシン-4- (2-ナフトイル) -ビペリジンアミド  
 塩酸塩  
 グリシン-4- (2-ナフトイル) -ホモビペリジンア  
 ミド塩酸塩  
 グリシン-1- (N-ベンジルカルバモイル) -ビペラ  
 ジンアミド塩酸塩  
 グリシン-1- (N-ベンジルカルバモイル) -ホモビ  
 ペラジンアミド塩酸塩  
 グリシン-4- (N-ベンジルカルバモイル) -ビペリ  
 ジンアミド塩酸塩  
 グリシン-4- (N-ベンジルカルバモイル) -ホモビ  
 ペリジンアミド塩酸塩  
 グリシン-1- (N-3-クロロフェニルカルバモイ  
 ル) -ビペリジンアミド塩酸塩  
 グリシン-1- (N-3-クロロフェニルカルバモイ  
 ル) -ホモビペリジンアミド塩酸塩  
 グリシン-4- (N-3-クロロフェニルカルバモイ  
 ル) -ビペリジンアミド塩酸塩  
 グリシン-4- (N-3-クロロフェニルカルバモイ  
 ル) -ホモビペリジンアミド塩酸塩  
 グリシン-1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビ  
 ペラジンアミド塩酸塩  
 グリシン-1- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ホ  
 モビペラジンアミド塩酸塩  
 グリシン-4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ビ  
 ペリジンアミド塩酸塩  
 グリシン-4- (4-メチルベンゼンスルホニル) -ホ  
 モビペリジンアミド塩酸塩  
 L-バリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ビペラジ  
 ンアミド塩酸塩  
 L-バリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ホモビペ  
 ラジンアミド塩酸塩  
 L-バリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジ  
 ンアミド塩酸塩  
 L-バリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ホモビペ  
 リジンアミド塩酸塩  
 L-バリン-1- (3-フェニルプロピオニル) -ビペ  
 ラジンアミド塩酸塩

L-パリン-1-(3-フェニルプロピオニル)-ホモ  
 ペラジニアミド塩酸塩  
 L-パリン-4-(3-フェニルプロピオニル)-ピベ  
 リジニアミド塩酸塩  
 L-パリン-4-(3-フェニルプロピオニル)-ホモ  
 ペラジニアミド塩酸塩  
 L-パリン-1-シナモイル-ピベラジニアミド塩酸  
 塩  
 L-パリン-1-シナモイル-ホモペラジニアミド  
 塩酸塩  
 L-パリン-4-シナモイル-ピベリジニアミド塩酸  
 塩  
 L-パリン-4-シナモイル-ホモペラジニアミド  
 塩酸塩  
 L-パリン-1-(2-クロロシナモイル)-ピベラ  
 ジニアミド塩酸塩  
 L-パリン-1-(2-クロロシナモイル)-ホモピ  
 ベラジニアミド塩酸塩  
 L-パリン-1-(2-クロロシナモイル)-ピベリ  
 ジニアミド塩酸塩  
 L-パリン-4-(2-クロロシナモイル)-ホモピ  
 ベリジニアミド塩酸塩  
 L-パリン-1-(2-ナフトイル)-ピベラジニアミ  
 ド塩酸塩  
 L-パリン-1-(2-ナフトイル)-ホモペラジニア  
 ミド塩酸塩  
 L-パリン-4-(2-ナフトイル)-ピベリジニアミ  
 ド塩酸塩  
 L-パリン-4-(2-ナフトイル)-ホモペラジニア  
 ミド塩酸塩  
 L-パリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-ピベ  
 ラジニアミド塩酸塩  
 L-パリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモ  
 ペラジニアミド塩酸塩  
 L-パリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ピベ  
 リジニアミド塩酸塩  
 L-パリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモ  
 ペラジニアミド塩酸塩  
 L-パリン-1-(N-3-クロロフェニルカルバモイ  
 ル)-ピベリジニアミド塩酸塩  
 L-パリン-1-(N-3-クロロフェニルカルバモイ  
 ル)-ホモペラジニアミド塩酸塩  
 L-パリン-4-(N-3-クロロフェニルカルバモイ  
 ル)-ピベリジニアミド塩酸塩  
 L-パリン-4-(N-3-クロロフェニルカルバモイ  
 ル)-ホモペラジニアミド塩酸塩  
 L-パリン-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-  
 ピベラジニアミド塩酸塩  
 L-パリン-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-  
 ホモペラジニアミド塩酸塩

L-パリン-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-  
 ピベリジニアミド塩酸塩  
 L-パリン-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-  
 ホモペラジニアミド塩酸塩  
 D-パリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ピベラジ  
 ニアミド塩酸塩  
 D-パリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ホモピ  
 ベラジニアミド塩酸塩  
 D-パリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ピベリジ  
 ニアミド塩酸塩  
 D-パリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ホモピ  
 ベリジニアミド塩酸塩  
 D-パリン-1-(3-フェニルプロピオニル)-ピベ  
 ラジニアミド塩酸塩  
 D-パリン-1-(3-フェニルプロピオニル)-ホモ  
 ペラジニアミド塩酸塩  
 D-パリン-4-(3-フェニルプロピオニル)-ピベ  
 リジニアミド塩酸塩  
 D-パリン-4-(3-フェニルプロピオニル)-ホモ  
 ペラジニアミド塩酸塩  
 D-パリン-1-シナモイル-ピベラジニアミド塩酸  
 塩  
 D-パリン-1-シナモイル-ホモペラジニアミド  
 塩酸塩  
 D-パリン-4-シナモイル-ピベリジニアミド塩酸  
 塩  
 D-パリン-4-シナモイル-ホモペラジニアミド  
 塩酸塩  
 D-パリン-1-(2-クロロシナモイル)-ピベラ  
 ジニアミド塩酸塩  
 D-パリン-1-(2-クロロシナモイル)-ホモピ  
 ベラジニアミド塩酸塩  
 D-パリン-4-(2-クロロシナモイル)-ピベリ  
 ジニアミド塩酸塩  
 D-パリン-4-(2-クロロシナモイル)-ホモピ  
 ベリジニアミド塩酸塩  
 D-パリン-1-(2-ナフトイル)-ピベラジニアミ  
 ド塩酸塩  
 D-パリン-1-(2-ナフトイル)-ホモペラジニア  
 ミド塩酸塩  
 D-パリン-4-(2-ナフトイル)-ピベリジニアミ  
 ド塩酸塩  
 D-パリン-4-(2-ナフトイル)-ホモペラジニア  
 ミド塩酸塩  
 D-パリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-ピベ  
 ラジニアミド塩酸塩  
 D-パリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモ  
 ペラジニアミド塩酸塩  
 D-パリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ピベ  
 リジニアミド塩酸塩

53

1・アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(2-ナフトイル)-ビベラジニアミド塩酸塩

1・アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(2-ナフトイル)-ホモビベラジニアミド塩酸塩

1・アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(2-ナフトイル)-ビベリジニアミド塩酸塩

1・アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(2-ナフトイル)-ホモビベリジニアミド塩酸塩

1・アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(N-ベンジルカルバモイル)-ビベラジニアミド塩酸塩

1・アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモビベラジニアミド塩酸塩

1・アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ビベリジニアミド塩酸塩

1・アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(N-ベンジルカルバモイル)-ホモビベリジニアミド塩酸塩

1・アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)-ビベリジニアミド塩酸塩

1・アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)-ホモビベリジニアミド塩酸塩

1・アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)-ビベリジニアミド塩酸塩

1・アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)-ホモビベリジニアミド塩酸塩

1・アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビベラジニアミド塩酸塩

1・アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ホモビベラジニアミド塩酸塩

1・アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ビベリジニアミド塩酸塩

1・アミノ-シクロヘキサンカルボン酸-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ホモビベリジニアミド塩酸塩

L-プロリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ビベラジニアミド塩酸塩

L-プロリン-1-ベンジルオキシカルボニル-ホモビベラジニアミド塩酸塩

L-プロリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ビベリジニアミド塩酸塩

L-プロリン-4-ベンジルオキシカルボニル-ホモビベリジニアミド塩酸塩

L-プロリン-1-(3-フェニルプロピオニル)-ビベラジニアミド塩酸塩

L-プロリン-1-(3-フェニルプロピオニル)-ホモビベラジニアミド塩酸塩



50

50

- 610-

(1) 4-チオプロリン-4-シナモイル-ピペリジンアミ  
 ド塩酸塩  
 (2) 4-チオプロリン-4-シナモイル-ホモピペリジン  
 アミド塩酸塩  
 (3) 4-チオプロリン-1-(2-クロロシナモイル)-  
 ピペリジンアミド塩酸塩  
 (4) 4-チオプロリン-1-(2-クロロシナモイル)-  
 ホモピペリジンアミド塩酸塩  
 (5) 4-チオプロリン-4-(2-クロロシナモイル)-  
 ピペリジンアミド塩酸塩  
 (6) 4-チオプロリン-4-(2-クロロシナモイル)-  
 ホモピペリジンアミド塩酸塩  
 (7) 4-チオプロリン-1-(2-ナフトイル)-ピペリジ  
 ンアミド塩酸塩  
 (8) 4-チオプロリン-1-(2-ナフトイル)-ホモピペ  
 リジンアミド塩酸塩  
 (9) 4-チオプロリン-4-(2-ナフトイル)-ピペリジ  
 ンアミド塩酸塩  
 (10) 4-チオプロリン-4-(2-ナフトイル)-ホモピペ  
 リジンアミド塩酸塩  
 (11) 4-チオプロリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-  
 ピペリジンアミド塩酸塩  
 (12) 4-チオプロリン-1-(N-ベンジルカルバモイル)-  
 ホモピペリジンアミド塩酸塩  
 (13) 4-チオプロリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-  
 ピペリジンアミド塩酸塩  
 (14) 4-チオプロリン-4-(N-ベンジルカルバモイル)-  
 ホモピペリジンアミド塩酸塩  
 (15) 4-チオプロリン-1-(N-3-クロロフェニルカル  
 バモイル)-ピペリジンアミド塩酸塩  
 (16) 4-チオプロリン-1-(N-3-クロロフェニルカル  
 バモイル)-ホモピペリジンアミド塩酸塩  
 (17) 4-チオプロリン-4-(N-3-クロロフェニルカル  
 バモイル)-ピペリジンアミド塩酸塩  
 (18) 4-チオプロリン-4-(N-3-クロロフェニルカル  
 バモイル)-ホモピペリジンアミド塩酸塩  
 (19) 4-チオプロリン-1-(4-メチルベンゼンスルホニ  
 ル)-ピペリジンアミド塩酸塩  
 (20) 4-チオプロリン-1-(4-メチルベンゼンスルホニ  
 ル)-ホモピペリジンアミド塩酸塩  
 (21) 4-チオプロリン-4-(4-メチルベンゼンスルホニ  
 ル)-ピペリジンアミド塩酸塩  
 (22) 4-チオプロリン-4-(4-メチルベンゼンスルホニ  
 ル)-ホモピペリジンアミド塩酸塩  
 などを用いることができる。又本反応に用いることで  
 できる前記式5で表わされる化合物としては例えば  
 メチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコ  
 ール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコー  
 ル、i-ブチルアルコール、s-ブチルアルコール、t-  
 ブチルアルコール、n-ペンチルアルコール、ネオヘ

ンチルアルコール、n-ヘキシルアルコール、n-ヘプ  
 テルアルコール、n-オクチルアルコール、n-ノニル  
 アルコール、n-デシルアルコール、シクロプロピルア  
 ルコール、シクロブチルアルコール、シクロペンチルア  
 ルコール、シクロヘキシルアルコール、シクロペンチル  
 メチルアルコール、シクロヘキシルメチルアルコール、  
 シクロヘプチルアルコール、アリルアルコール、クロチ  
 ルアルコール、シナミルアルコール、ベンジルアルコ  
 ール、2-シクロヘキセノール、フェノール、1-ナフ  
 トール、2-ナフトール、アゼチジン、ピロリジン、テ  
 アゾリジン、3,4-デヒドロピロリジン  
 ビペリジン、モルホリン、チオモルホリン  
 L-2-エトキシカルボニルアゼチジン  
 3-エトキシカルボニルアゼチジン  
 L-2-ヒドロキシメチルアゼチジン  
 3-ヒドロキシメチルアゼチジン  
 L-2-エトキシカルボニルピロリジン  
 L-3-エトキシカルボニルピロリジン  
 L-2-ヒドロキシメチルピロリジン  
 L-3-ヒドロキシメチルピロリジン  
 L-2-エトキシカルボニルテアゾリジン  
 L-4-エトキシカルボニルテアゾリジン  
 L-2-ヒドロキシメチル-テアゾリジン  
 L-4-ヒドロキシメチル-テアゾリジン  
 L-2-エトキシカルボニル-3,4-デヒドロピロリ  
 ジン  
 3-エトキシカルボニル-3,4-デヒドロピロリジン  
 L-2-ヒドロキシメチル-3,4-デヒドロピロリジ  
 ン  
 3-ヒドロキシメチル-3,4-デヒドロピロリジン  
 L-2-メトキシカルボニル-ビペリジン  
 L-3-メトキシカルボニル-ビペリジン  
 4-メトキシカルボニル-ビペリジン  
 L-2-ヒドロキシメチル-ビペリジン  
 L-3-ヒドロキシメチル-ビペリジン  
 4-ヒドロキシメチル-ビペリジン  
 L-3-メトキシカルボニル-モルホリン、L-3-メ  
 ト4-シカルボニルチオモルホリン  
 L-3-ヒドロキシメチル-モルホリン、L-3-ヒド  
 ロキシメチルチオモルホリン  
 などを用いることができる。  
 【0026】本反応を行なうにあたっては、前記式化4  
 のR'が水酸基である化合物と、前記式化5のR'が水  
 素原子である化合物を原料として用いる場合には、縮合  
 剤として  
 ・1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ)プロピル)  
 カルボジイミド塩酸塩(EDC)  
 ・ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)  
 ・1-ヒドロキシベンズトリアゾール共存下のジシクロ  
 ヘキシルカルボジイミド

・N-ヒドロキシスクシンイミド共存下のジシクロヘキシルカルボジイミド

・クロロ炭酸エチル

・クロロ炭酸イソブチル

・塩化2,6-ジクロロベンゾイル

・塩化ピバロイル

・塩化メタスルホニル

・塩化4-メチルベンゼンスルホニル

などを使用することができる。

【0027】更に本反応を行なうにあたっては、前記式(4)のE<sub>1</sub>と前記式(5)のE<sub>2</sub>が同一で水素原子である化合物を原料として用いる場合には、縮合剤として

縮合剤(E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>が同一で水素原子)

・カルボニルジイミダゾール

・クロロ炭酸フェニル

・ビス(4-ニトロフェニル)カルボナート

などを使用することができる。

【0028】いずれの場合の反応においても、反応は溶媒中で行なうことが望ましく、用いることのできる溶媒としてはジエチルエーテル、ジイソブチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、酢酸エチルなどを使用することができる。又、反応は30℃でないし-20℃において行なうことができるものである。

【0029】尚、前記化1におけるCに置換基を有する場合、適宜処理することにより、目的とするアシル誘導体を得ることができる。例えば、前記化1におけるCにアロキシルカルボニル基を有する場合、水素化ホウ素リチウム等、一般に還元反応に用いられる還元剤を用いてアルコール体へ導き、更にアルコール体をピリジンで酸化(イソブチル等、一般に酸化反応に用いられる酸化剤を用いてアルデヒド体へ導くことができる。又、前記化1におけるWは、ベンジルスチレン残基を有する場合、過酸化水素等の酸化剤を用いて、対応するスルホキサイドに導き、更に、炭酸カリウム等の塩基を用いてデヒドロアラニン残基に導くことができる。

【0030】参考例1 D, L-1-ベンジルオキシカルボニル-2-カルボン酸

D, L-2-ビペリジンカルボン酸(5.5g)を2N-水酸化ナトリウム溶液(25ml)に溶解し、氷冷撹拌下にベンジルオキシカルボニルクロリド-33%トルエン溶液(25ml)および2N-水酸化ナトリウム溶液(25ml)を同時に滴下し、さらに室温にて2時間撹拌したのち反応溶液をエーテルで2回洗浄し、水層に氷冷下濃塩酸を加え酸性(pH=1)とし酢酸エチルで2回抽出した。水層に有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより標記化合物を得た(7.98g)。

【0031】NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.25~7.43(m, 5H), 5.05~5.20(m, 2H), 3.90~4.35(m, 2H), 2.88~3.25(m, 2H), 2.45~2.60(m, 1H), 2.03~2.15(m, 1H), 1.40~1.80(m, 3H)

参考例2 D, L-1-ベンジルオキシカルボニル-2-ビペリジン-3-カルボン酸

D, L-2-ビペリジン-3-カルボン酸を用いて参考例1に準ずる方法で標記化合物を得た(10.71g)。

【0032】NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.25~7.45(m, 5H), 5.17(s, 2H), 4.85~5.05(m, 1H), 4.00~4.19(m, 1H), 2.93~3.15(m, 1H), 2.15~2.35(m, 1H), 1.20~1.80(m, 3H)

参考例3 1-ベンジルオキシカルボニル-2-ビペリジン-4-カルボン酸

2-ビペリジン-4-カルボン酸を用いて参考例1に準ずる方法で標記化合物を得た(50.35g)。

【0033】NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.25~7.41(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.00~4.23(m, 2H), 2.85~3.05(m, 2H), 2.52(t, 10.8Hz, 3.9Hz, 1H), 1.80~2.03(m, 2H), 1.55~1.80(m, 2H)

参考例4 D, L-1-ベンジルオキシカルボニル-2-アゼチン-2-カルボン酸

既述の方法(Agr. Biol. chem. vol.37 No.3, 049(1973))に従って合成したD, L-アゼチン-2-カルボン酸を用いて参考例1に準ずる方法で標記化合物を得た(9.87g)。

【0034】NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.30~7.43(m, 5H), 5.16(s, 2H), 4.75~4.90(m, 1H), 3.90~4.10(m, 2H), 2.40~2.65(m, 2H)

参考例5 L-1-ベンジルオキシカルボニル-アゼチン-2-カルボン酸L-アゼチン-2-カルボン酸を用いて参考例1に準ずる方法で標記化合物を得た。収量(1.96g)

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.30~7.43(m, 5H), 5.16(s, 2H), 4.75~4.90(m, 1H), 3.90~4.10(m, 2H), 2.40~2.65(m, 2H)

参考例6 ビペリジン-4-カルボン酸エチルエステル-塩酸塩

2-ビペリジン-4-カルボン酸(25g)をエタノール(200ml)に懸濁し、氷冷撹拌下に塩化チオニル(28.9ml)を滴下し、室温で18時間撹拌した。反応溶液を減圧下濃縮した後、残留物をエタノールに溶解し、エーテルを加え析出する結晶を濾取し、乾燥し標記化合物を得た(36.3g)。

【0035】NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>) : 4.18(g, 7.1Hz, 2H), 3.30~3.45(m, 2H), 2.99~3.14(m, 2H), 2.57~2.78(m, 1H), 2.05~2.30(m, 4H), 1.27(t, 7.1Hz, 3H)

参考例7 1-シクロペンタンカルボニル-2-ビペリジン-4-カルボン酸

参考例6の化合物(5.8g)を塩化メチレン(100ml)に溶解

氷浴撹拌下にトリエチルアミン(6.57g)を加え、次いでシクロペンタンカルボニルクロリド(5.2g)を滴下した。18時間撹拌後反応溶液を1N-塩酸、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下ろ液を留去した。残渣をメタノール(100ml)に溶解し、氷浴下撹拌しながら水酸化ナトリウム(1.3g)の水溶液を加え2時間撹拌した。反応溶液を減圧下濃縮後残留物を水に溶解しエーテルで洗浄した。水層に氷浴下濃縮後水を加え酸性(pH=1)とし酢酸エチルで抽出(2回)。有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下ろ液を留去し、標記化合物を得た(5.9g)。

【0036】NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 4.30~4.55(m, 1H), 3.80~4.10(m, 1H), 2.70~3.25(m, 3H), 2.59(t, 1H), 1.40~2.05(m, 12H)

参考例8 1-(チオフェン-2-カルボニル)- $\beta$ -ペリジン-4-カルボン酸  
チオフェン-2-カルボニルクロリドを用いて参考例7に準ずる方法で標記化合物を得た(4.44g)。

【0037】NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.43~7.48(m, 1H), 7.25~7.35(m, 1H), 7.03~7.08(m, 1H), 4.21~4.45(m, 2H), 3.05~3.29(m, 2H), 2.67(t, 10.5H), 1.40~1.95(m, 12H), 1.72~1.87(m, 2H)

参考例9 1-(ベンゾイル)- $\beta$ -ペリジン-4-カルボン酸

塩化ベンゾイルを用いて参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た(19.1g)。NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.35~7.55(m, 5H), 4.40~4.70(m, 1H), 3.60~3.90(m, 1H), 2.95~3.15(m, 2H), 2.63(t, 10.6H), 4.1H, 1H), 1.60~2.13(m, 4H)

参考例10 1-( $N$ -フェニルカルバモイル)- $\beta$ -ペリジン-4-カルボン酸

イソシアニ酸フェニルエステルを用いて参考例7に準ずる方法で標記化合物を得た(5.73g)。

【0038】NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.20~7.37(m, 4H), 6.97~7.04(m, 1H), 4.02~4.15(m, 2H), 2.95~3.10(m, 2H), 2.57(t, 10.9H), 4.0H, 1H), 1.90~2.02(m, 2H), 1.55~1.75(m, 2H)

参考例11 1-(4-メチルベンゼンスルホニル)- $\beta$ -ペリジン-4-カルボン酸

メートルエンスルホニルクロリドを用いて参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た(13g)。

【0039】NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.64(d, 8.3H), 7.33(d, 9H), 3.60~3.70(m, 2H), 2.44~2.49(m, 2H), 2.53(m, 2H), 2.29(t, 10.7H), 4.0H, 1H), 1.75~2.05(m, 12H)

参考例12 1-(1- $N$ -ベンジルオキシカルボニルプロリル)- $\beta$ -ペリジン-4-カルボン酸

参考例6の化合物(2.78g)をテトラヒドロフランに懸濁し、氷浴下撹拌にトリエチルアミン(2.91g)及び1- $N$ -

-ベンジルオキシカルボニルプロリン- $\beta$ -ニトロフェニルエステル(4.41g)を加えた。18時間撹拌後ろ液を減圧下ろ去し、残留物を酢酸エチル-1N-塩酸に溶解した。有機層を分取したのち、有機層を10%-炭酸ナトリウム溶液で6回、水次いで飽和食塩水で洗浄し、残留物をシリカゲル-カラムクロマトグラフィー(ベンゼン-酢酸エチル)で分離し、 $N$ -(1- $N$ -ベンジルオキシカルボニルプロリル)- $\beta$ -ペリジン-4-カルボン酸エチルエステルを得た(4.03g)。

【0040】このようにして得たエステル体(3.2g)をメタノール(100ml)に溶解し、氷浴下撹拌しながら水酸化ナトリウム(658mg)の水溶液を加え2時間撹拌した。反応溶液を減圧下濃縮後残留物を水に溶解しエーテルで洗浄した。水層に氷浴下濃縮後水を加え酸性(pH=1)とし、酢酸エチルで2回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下ろ液を留去し、有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄後標記化合物を得た(2.51g)。

【0041】NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.20~7.42(m, 5H), 4.97~5.26(m, 2H), 3.45~4.86(m, 5H), 1.30~3.40(m, 11H)

参考例13 1-(1- $N$ -ベンジルオキシカルボニルチオプロリル)- $\beta$ -ペリジン-4-カルボン酸

1- $N$ -ベンジルオキシカルボニルチオプロリン(3.17g)及び $N$ -ヒドロキシコハク酸イミド(1.36g)を塩化メチレン(150ml)に溶解し、氷浴撹拌下にジクロヘキシルカルボジイミド(2.45g)の塩化メチレン溶液を滴下し、30分撹拌後室温でさらに2時間撹拌した。氷浴下反応液に参考例6で得られた化合物(2.30g)及びトリエチルアミン(2.4g)を加え18時間撹拌した。不溶物を濾去し、濾液を1N-塩酸、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液、次いで飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下ろ液を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマト(ベンゼン-酢酸エチル)で分離し、 $N$ -(1- $N$ -ベンジルオキシカルボニルチオプロリル)- $\beta$ -ペリジン-4-カルボン酸エチルエステルを得た(3.12g)。

【0042】このようにして得たエステル体(2.5g)を参考例11に準ずる方法で加水分解を行ない標記化合物を得た(1.67g)。

【0043】NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.11~7.45(m, 5H), 5.00~5.30(m, 2H), 3.23~3.40(m, 1H), 3.00~3.18(m, 1H)

参考例14 1-エトキシカルボニル- $\beta$ -ペリジン-4-カルボン酸

クロル炭酸エチルを用いて参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た(6.10g)。

【0044】NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 4.34(q, 7.1H), 3.95~4.23(m, 2H), 2.80~3.00(m, 2H), 2.51(t, 11.5H), 3.8H, 1H), 1.87~2.00(m, 2H), 1.56~1.75(m, 2H), 1.26(t, 7.1H, 3H)

参考例15 1-(tert-ブトキシカルボニル)- $\beta$ -ペリ

$\beta$ -イ-カルボン酸

メーブチル・ジカルボネートを用い参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た (3.68g).

<sup>1</sup>H NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>) : 3.90~4.25(m, 2H), 2.77~2.94(m, 2H), 2.49(tt 11.5H, 3.8H, 1H), 1.85~1.97(m, 2H), 1.55~1.73(m, 2H), 1.46(s, 3H)

参考文献 16 1-アセチル-ピペリジン-4-カルボン酸

黒水酢酸を用い参考例 3 に準ずる方法で標記化合物を得た (0.15g).

$^{10}\text{B}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 4.34~4.46(m, 1H), 3.74~3.87(x, 1H), 3.10~3.23(m, 1E), 2.80~2.93(x, 1H), 2.59(t, 1H, 5Hz, 1H), 2.12(s, 3H), 1.91~2.05(x, 2H), 1.54~1.80(m, 2H).

参考例 17 1-(N-ベンジルカルバモイル)-ピペ  
ラジン-4-カルボン酸

イソシアン酸ベジルエステルを用い参考例7に準ずる方法で標記化合物を得た (5.94g)。

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.17~7.33 (m, 5H), 4.35 (s, 2H), 3.87~4.05 (m, 2H), 2.84~3.04 (m, 2H), 2.52 (t, 1H, 0H), 4.0E<sub>1</sub> (1H), 1.80~1.99 (m, 2H), 1.45~1.83 (m, 2H).

参考例 18 1 (3-フェニルプロピオン) - ビベ  
リジン 4 カルボン酸

：ニフェニルプロピオニルクロリドを用いて参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た (15.73g)。

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.10~7.40(m, 5H), 4.35~4.54(x, 1H), 3.55~3.88(m, 1E), 2.97(1.8H, 2H), 2.54(1.6H, 2H), 2.40~3.15(x, 3H), 1.75~2.05(m, 2H), 1.45~1.75(m, 2H).

参考例 19 1-シンナモイル-2-ペリジニール-4-ナル  
ボン酸

2-ペリリジン-4-カルボン酸 (4.65g) を 2N-NaOH (18ml) に溶解し、氷冷下攪拌しながら、塩化シナモイル (5.0g) および 2N-NaOH (18ml) を同時に加えた。1 時間攪拌後は、溶液をエーテルで 2 回洗浄し、水層に濃塩酸を加え酸性 (pH=1) にした。析出した結晶を濾取、水洗後エタノールから再結晶し、標記化合物を得た (6.539g)。m.p. 189.5 ~ 191.1°C。

参考例 20 1-フェニルアセチル-ピペリジン-4-カルボン酸

フェニルアセチルクロリドを用いて参考例 3 に準ずる方法で標記化合物を得た (11.23g)。

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.20~7.37(m, 5H), 4.34~4.47(m, 1H), 3.70~3.86(m, 1H), 3.75(s, 2H).

70

H). 3.00~3.15 (m, 1H), 2.81~2.97 (x, 1H), 2.52 (t, 1H), 1.5H, 3.8H, 1H), 1.35~2.00 (x, 1H)

参考例 21 1-(4-フェニルブチル)-ピペリジ  
ン-4-カルボン酸

4. フェニルブチリルクロリドを用いて参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た (20.6g).

$^{10}$  (0 0 5 0) NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.14~7.33 (m, 5 H), 4.32~4.49 (m, 1H), 3.64~3.80 (m, 1H), 2.97~3.15 (m, 2H), 2.74~2.93 (m, 1H), 2.67 (t, 7.5Hz, 2H), 2.56 (t, 11.5 Hz, 3.8Hz, 1H) , 2.34 (t, 7.6Hz, 2H), 1.96 (t, 7.6Hz, 2H), 1.85~2.03 (m, 2H), 1.57~1.73 (m, 2 H).

参考例 22 1-(2-クロロシナモイル)-ピペリジン-4-カルボン酸

0-クロロシンナモイルクロリドを用い参考例19に準ずる方法で標記化合物を得た (14.98g)。

<sup>1</sup>H NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.98 (d, 1H, 1H), 7.20~7.63 (m, 4H), 6.86 (d, 1.5H, 1H), 4.35~4.60 (m, 1H), 3.95~4.15 (m, 1H), 2.85~3.33 (m, 2H), 2.67 (t, 1H, 1.5H), 3.8H, 1H) 1.20~2.10 (m, 4H)

参考例 23 1-(3-クロロシンナモイル)-ピペリジン-4-カルボン酸

m-クロロシナモイルクロリドを用い参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た (12.54g)。

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.60 (d, 15.5 H, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.23~7.43 (m, 3H), 6.88 (d, 15.4H, 1H), 4.35~4.60 (m, 1H), 3.90~4.20 (m, 1H), 2.90~3.42 (m, 2H), 2.67 (t, 11.5H, 3.6F<sub>2</sub>, 1H), 1.92~2.12 (m, 2H), 1.68~1.88 (m, 2H).

30 参考例 24 1-(4-クロロシンナモイル)-ピペリジン-4-カルボン酸

p-クロロシナモイルクロリドを用いて参考例 19 に準ずる方法で標記化合物を得た (11.61g)。

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.62 (d, 15.4 H, 1H), 7.41~7.50 (m, 2H), 7.30~7.40 (m, 2H), 6.85 (d, 15.4 Hz, 1H), 4.35~4.62 (m, 1H), 3.90~4.15 (m, 1H), 2.90~3.40 (m, 2H), 2.65 (t, 11.5 Hz, 3.8 Hz, 1H), 1.95~2.10 (m, 2H), 1.63~1.85 (m, 2H).

参考例 25 1-(N-2-クロロフェニルカルバモイル)ピペリジン-4-カルボン酸

参考例6で得られる化合物 (7.49g) をクロロホルム (100 ml) に溶解し、氷冷撹拌下にトリエテルアミン (10.8 ml) を加え、次いでイソシアン酸 2-クロロフェニルエステル (4 ml) を滴下し、氷冷下 1 時間さらに室温で 1 時間撹拌した。反応液を 1 N-塩酸、飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液、次いで飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をメクノール (50 ml) に溶解し  $\text{NaOH}$  (2.2 g) の水溶液を氷冷下加えたのを室温に戻し 1 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物を水に溶解しエーテルで 2 回洗浄した。水層に濃塩酸を加え酸性に

得られた結晶を濾取、水洗、さらに冷エタノール、エーテルで洗浄後、乾燥し標記化合物を得た (7g)。

【0054】NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 3.15 (dd, 5.3Hz, 1.5H, 1H), 7.31 (dd, 5.0Hz, 1.5H, 1H), 7.22~7.30 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.96 (dt, 1.6Hz, 8.0Hz, 1H), 3.99~4.10 (m, 2H), 3.07~3.19 (m, 2H), 2.63 (tt, 11.0Hz, 3.9Hz, 1H), 1.95~2.12 (m, 2H), 1.70~1.90 (m, 2H)

参考例26 1-(N-3-クロロフェニルカルバモイル)ピペリジン-4-カルボン酸

イソファン酸3-クロロフェニルエステルを用いて参考例25に準ずる方法で標記化合物を得た (9.03g)。

【0055】NMR ( $\delta$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 7.50 (t, 1.9H, 1H), 7.18~7.30 (m, 2H), 6.98 (dt, 7.5Hz, 1.9H, 1H), 4.00~4.13 (m, 2H), 2.95~3.12 (m, 2H), 2.57 (tt, 10.9Hz, 4.0Hz, 1H), 1.90~2.02 (m, 2H), 1.58~1.74 (m, 2H)

参考例27 1-(N-4-クロロフェニルカルバモイル)ピペリジン-4-カルボン酸

イソファン酸4-クロロフェニルエステルを用いて参考例7に準ずる方法で標記化合物を得た (9.06g)。

【0056】NMR ( $\delta$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 7.30~7.40 (m, 2H), 7.20~7.30 (m, 2H), 4.00~4.13 (m, 2H), 2.95~3.10 (m, 2H), 2.57 (tt, 10.9Hz, 4.0Hz, 1H), 1.89~2.02 (m, 2H), 1.57~1.73 (m, 2H)

参考例28 1-(1-ナフトイル)ピペリジン-4-カルボン酸

1-ナフトイルクロリドを用いて参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た (13.53g)。

【0057】NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.75~7.92 (m, 3H), 7.35~7.55 (m, 4H), 4.63~4.80 (m, 1H), 3.35~3.50 (m, 1H), 2.90~3.27 (m, 2H), 2.57~2.70 (m, 1H), 1.50~2.20 (m, 4H)

参考例29 1-(2-ナフトイル)ピペリジン-4-カルボン酸

2-ナフトイルクロリドを用いて参考例3に準ずる方法で標記化合物を得た (12.01g)。

【0058】NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.80~8.97 (m, 4H), 7.45~7.65 (m, 3H), 4.40~4.75 (m, 1H), 3.60~4.00 (m, 1H), 3.00~3.20 (m, 2H), 2.65 (tt, 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.60~2.20 (m, 4H)

参考例30 N-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジ

無水ピペラジン (20.7g) を水 (20ml) と酢酸 (200ml) との混合溶液に溶解し、攪拌しながらベンジルオキシカルボニルクロリド (30ml) を滴下した。室温で1夜攪拌後、反応液へ過塩酸 (10ml) と水 (100ml) を加えて、ジクロロメタンで3回洗浄した。水層を50%NaOH溶液を加えアルカリ性にし、ジクロロメタンで3回抽出した後、ジクロロメタン層を合わせて飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (23.94g) を得た。

【0059】NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.27~7.13 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 3.48 (t, 5.1Hz, 4H), 2.70~2.93 (m, 4H), 1.90 (s, 1H)

参考例31 ピペリジン-4-カルボン酸ベンジルエステル・塩酸塩

参考例15で得られた化合物 (7.5g) 及び4-N, N-ジメチルアミノピリジン (4.39g) をベンゼン (150ml) に溶解し、氷冷攪拌ジシクロヘキシルカルボジイミド (3.25g) を少量ずつ加えた。1時間攪拌下にベンジルアルコール (4.32g) のベンゼン (50ml) 溶液を滴下し、室温で一晩攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を1N-塩酸飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液次いで飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物を4N-塩化水素、酢酸エチル溶液に溶解し、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後得られた結晶をエーテルで洗浄し、濾取、乾燥することにより標記化合物を得た (8.3g)。

【0060】NMR ( $\delta$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 7.30~7.40 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 3.31~3.45 (m, 2H), 3.05~3.15 (m, 2H), 2.79 (tt, 10.5Hz, 4H, 1H), 2.10~2.25 (m, 2H), 1.85~2.00 (m, 2H)

参考例32 3-(ピロリジン-1-カルボニル)-プロピオン酸

無水コハク酸 (10g) をテトラヒドロフラン (200ml) に溶解し、氷冷攪拌下にピロリジン (19ml) を滴下し、その後室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物をクロロホルムに溶解した。クロロホルム溶液を1N-塩酸、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物を得た (9.49g)。

【0061】NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 9.10~11.0 (bs, 1H), 3.47 (dt, 12Hz, 6Hz, 4H), 2.55~2.80 (m, 4H), 1.99 (quintet, 6Hz, 2H), 1.88 (quintet, 6Hz, 2H)

参考例33 3-(チアゾリジン-3-カルボニル)プロピオン酸

チアゾリジンを用いて参考例32に準ずる方法で標記化合物を得た (11.53g)。

【0062】NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.10~9.60 (bs, 1H), 4.54 (d, 12Hz, 2H), 3.81 (dt, 10Hz, 6Hz, 2H), 3.06 (dt, 10Hz, 6Hz, 2H), 2.50~2.80 (m, 4H)

参考例34 E-3-(ピロリジン-1-カルボニル)-アクリル酸

フマル酸モノエチルエステル (9.7g) をクロロホルム (150ml) 溶液に、氷冷下攪拌しながらジシクロヘキシルカルボジイミド (13.83g) のクロロホルム (50ml) 溶液を滴下し、10分間攪拌後ピロリジン (5.6ml) のクロロホルム (50ml) 溶液を滴下した。さらに室温で一晩攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮して得られる残留物を酢酸エチルに溶解し (不溶物は濾去する) した。酢酸

73

エチル基を1N-塩酸、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られたエステル体を参考例7に準ずる方法で加水分解を行い標記化合物を得た(2.65g)。

【0063】NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.30(d, J=15Hz, 1H), 6.88(d, J=15Hz, 1H), 3.45~3.55(m, 4H), 1.85~2.15(m, 4H)

参考例35 Z-(3-ピロリジン-1-カルボニル)プロピオン酸

無水マレイン酸を用いて参考例32に準ずる方法で標記化合物を得た(7.2g)。

【0064】NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 6.57(d, J=12Hz, 1H), 6.39(d, J=12Hz, 1H), 3.55~3.70(m, 4H), 1.95~2.15(m, 4H)

参考例36 L-バリンピロリジンアミド

L-N-( $\alpha$ -ブトキシカルボニル)-バリン-N-ヒドロキシスクシンイミドエステル(6.28g)のクロロホルム(50ml)溶液に、氷冷下撹拌下、ピロリジン(3.3ml)を滴下、室温で一晩撹拌した。反応液を1N-塩酸、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2回)、次いで飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物を4N-HCl-酢酸エチル(50ml)に溶解し、室温で2時間撹拌した。反応溶液を減圧下濃縮した後得られた結晶を水に溶解し、水10%Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液を加えアルカリ性としクロロホルムで3回抽出した。クロロホルム層を合わせ飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物を得た(3.2g)。

【0065】NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 3.40~3.60(m, 4H), 3.28(d, J=6Hz, 1H), 1.80~2.01(m, 5H), 1.72(bs, 3H), 0.95(t, d=9Hz, 6H)

参考例37 L-バリン-N-チアゾリジンアミド

L-N-( $\alpha$ -ブトキシカルボニル)-バリン(3.259g)をクロロホルムに溶解させ、塩水で-10℃に冷し、トリエチルアミン(2.31ml)、クロロ炭酸エチル(1.45ml)を加え、15分間撹拌した。続いてチアゾリジン(1.22ml)を加え、一夜撹拌する。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解させ、1N-塩酸、飽和食塩水、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液、次いで飽和食塩水で洗浄した。次に酢酸エチル層と無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-アセトン)で精製し、N-tert-ブチルオキシカルボニル-バリン-N-チアゾリジンアミド(2.3g)を得た。

【0066】得られたtert-ブチルオキシカルボニル-バリン-N-チアゾリジンアミド(2.3g)を4N-HCl-酢酸エチルに溶解させ、30分間撹拌させた。反応終了後、反応溶液を減圧下濃縮し、残留物を加え酢酸エチルに溶解させ、1N-塩酸で抽出した。次いで水層をNaHCO<sub>3</sub>でアルカリ性とし、クロロホルムで抽出し、クロロホルム

74

を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物(0.56g)を得た。

【0067】NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 4.46~4.72(m, 2H), 3.68~4.02(m, 2H), 3.30~3.40(m, 1H), 2.95~3.14(m, 2H), 1.80~1.98(m, 1H), 1.65(bs, 2H), 0.99(d, 6.3Hz, 3H), 0.95(d, 6.7Hz, 3H)

参考例38 L-プロリンプロリジンアミド

L-N-ベンジルオキシカルボニルプロリン-P-ニトロフェニルエステル(14.8g)のテトラヒドロフラン溶液に、氷冷下撹拌しながらピロリジン(6.6ml)を滴下し、室温で一晩撹拌した。反応溶液を減圧下濃縮し残留物を酢酸エチルに溶解し1N-塩酸、10%-NaHCO<sub>3</sub>溶液で4回、水、次いで飽和食塩水にて洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をメタノールに溶解し、10%パラジウムカーボン(930mg)を懸濁させ水素雰囲気下一夜撹拌した。反応液を濾液を減圧下濃縮し標記化合物を得た(5.17g)。

【0068】NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 3.70~3.80(m, 1H), 3.33~3.60(m, 4H), 3.10~3.27(m, 1H), 2.82(dt, 10.8Hz, 6.9Hz, 1H), 2.45~2.65(m, 1H), 1.59~2.17(m, 8H)

参考例39 L-バリン-L-プロリノール-塩酸塩

L-プロリノール(1.97ml)のクロロホルム溶液に、氷冷下撹拌しながらL-N-( $\alpha$ -ブトキシカルボニル)-バリン-N-ヒドロキシスクシンイミド(6.29g)を加えた。一夜撹拌後さらに1-ヒドロキシベンズトリアゾール(3.06g)、L-プロリノール(0.4ml)及びN-メチルモホリン(4.4ml)を加えた。一夜撹拌後残留物を1N-塩酸、飽和食塩水、飽和NaHCO<sub>3</sub>、次いで飽和食塩水で洗浄した。次にクロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残留物とシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサノン-酢酸エチル)で精製し、L-tert-ブチルオキシカルボニル-バリン-L-プロリノール(2.67g)を得た。

【0069】得られたtert-ブチルオキシカルボニル-バリン-L-プロリノール(2.67g)を4N-HCl-酢酸エチル(33ml)に溶解させ、30分間撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、標記化合物(1.99g)を得た。

【0070】NMR( $\delta$ , CD<sub>3</sub>OD): 4.35~4.48(m, 1H), 3.90~4.30(m, 2H), 3.20~3.70(m, 3H), 1.60~2.13(m, 5H), 0.98(d, 6.8Hz, 3H), 0.92(d, 6.8Hz, 3H)

参考例40 L-バリン-L-チオプロリンエチルエステル塩酸塩

L-N-( $\alpha$ -ブトキシカルボニル)バリン(3.91g)のトルエン(9ml)溶液に塩水で冷し撹拌しながら、トリエチルアミン(2.52ml)次いでジバロイルクロリド(2.22ml)を加え、-5℃で2時間撹拌した。次いで室温に戻し1時間撹拌した。不溶物を濾去し、濾液をL-チオプロリンエチルエステル(3.2g)のトルエン溶液に加え、



73

一夜撹拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解させ、0.5N  $\text{HClO}_4$  溶液、水、0.5N-塩酸、水で洗浄した。次に酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、tert-ブチルオキシカルボニル-バリル-チオプロリンニルエステル (5.80g) を得た。得られた tert-ブチルオキシカルボニル-バリル-チオプロリンエチルエステル (5.80g) を 1N 塩酸-酢酸エチル (40ml) に溶解し、30分撹拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、残留物をエーテルより結晶化させ、標記化合物 (3.53g) を得た。

【0071】 NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 4.80~5.20(m, 2H), 4.63(d, 9.0Hz, 1H), 4.20~4.32(m, 1H), 4.20(q, 1H, 2H), 3.19~3.45(m, 2H), 2.15~2.40(m, 1H), 1.27(t, 7.1Hz, 3H), 1.17(d, 7.0Hz, 3H), 1.09(d, 6.9Hz, 3H)

参考例41 L- N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ビバリン-4-カルボニル) -メチオニン

L-メチオニンエチルエステル塩酸塩 (37.31g) のジクロロメタン溶液に、氷冷下撹拌しながらトリエチルアミン (24.44ml)、参考例3の化合物 (46.08g) に次いで1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボイミド塩酸塩 (33.47g) を加えた。一夜撹拌後、反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解させ、1N-塩酸、飽和食塩水、飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液、飽和食塩水で洗浄した。次に酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、L- N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ビバリン-4-カルボニル) -メチオニンエチルエステル (63.05g) を得た。

【0072】 得られた前記エステル体 (63g) をメタノールに溶解した溶液に氷冷下撹拌しながら 1N  $\text{NaOH}$  (328ml) を加え 30分間撹拌した。反応溶液 1N-塩酸を加え中和し、メタノール減圧留去した。得られた残留物 1N  $\text{NaOH}$  を加えアルカリ性にし、エーテルで2回洗浄し、水層へ 1N-塩酸を加え pH2 とし、酢酸エチルで3回抽出した。酢酸エチル層合わせ飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (54.76g) を得た。

【0073】 NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.25~7.45(m, 5H), 5.51(d, 7.3Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.65~4.74(m, 1H), 4.10~4.32(m, 2H), 2.75~2.97(m, 2H), 2.56(t, 7.1Hz, 2H), 2.36(t, 11.0Hz, 3.9Hz, 1H), 2.10(s, 3H), 1.95~2.29(m, 2H), 1.78~1.94(m, 2H), 1.55~1.77(m, 2H)

参考例42 L- N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ビバリン-4-カルボニル) -プロリン

L-プロリンメチルエステル・塩酸塩を用いて、参考例41に準ずる方法で標記化合物を得た (9.09g)。

【0074】 NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.25~7.45(m, 5H), 5.13(s, 2H), 1.53~4.62(m, 1H), 4.10~4.35(m, 2H)

75

H), 3.49~3.71(m, 2H), 2.70~3.00(m, 2H), 2.48~2.61(m, 1H), 1.55~2.45(m, 8H)

参考例43 L- N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ビバリン-4-カルボニル) -チオプロリン

L-チオプロリンメチルエステル塩酸塩を用いて、参考例41に準ずる方法で標記化合物を得た (13.39g)。

【0075】 NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.25~7.45(m, 5H), 6.50~7.00(bs, 1H), 5.13(s, 2H), 5.05~5.13(m, 1H), 4.50~4.90(m, 2H), 4.00~4.35(m, 2H), 3.20~3.50(m, 2H), 2.70~3.00(m, 2H), 2.55~2.70(m, 1H), 1.60~2.00(m, 4H)

参考例44 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ビバリン-4-カルボニル) -1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル・塩酸塩を用いて、参考例41に準ずる方法で標記化合物を得た (10.65g)。

【0076】 NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.25~7.45(m, 5H), 5.77(s, 1H), 5.13(s, 2H), 4.04~4.33(m, 2H), 2.75~3.00(m, 2H), 2.37(t, 10.9Hz, 4.0Hz, 1H), 1.23~2.14(m, 14H)

参考例45 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ビバリン-4-カルボニル) -2-アミノ-イソ酪酸

$\alpha$ -アミノイソ酪酸エチルエステル・塩酸塩を用いて、参考例41に準ずる方法で標記化合物を得た (0.72g)。

【0077】 NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.25~7.43(m, 5H), 6.16(s, 1H), 5.12(s, 2H), 4.05~4.30(m, 2H), 2.73~2.98(m, 2H), 2.29(t, 11.0Hz, 3.8Hz, 1H), 1.57~1.93(m, 4H), 1.56(s, 6H)

参考例46 グリシン- (1-ベンジルオキシカルボニル) -ビバリンアミド塩酸塩

N- (1-ブトキシカルボニル) -グリシン (5.255g) のクロロホルム溶液に塩水で-10℃に冷し、トリエチルアミン (4.25ml)、次いでクロロ炭酸エチル (2.905ml) を加え、15分間反応させる。続いて参考例30で得られた化合物 (6.608g) を加え一夜撹拌した。反応終了後、反応液を減圧下に濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解させ 1N-塩酸、飽和食塩水、飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液次いで飽和食塩水で洗浄した。次いで酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。

【0078】 得られた残留物 (5.5g) を 4N- HCl-酢酸エチル (40ml) に溶解させ、30分間撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧下に濃縮し、残渣をエーテルより結晶化させ、標記化合物 (3.06g) を得た。

【0079】 NMR ( $\delta$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 7.25~7.45(m, 5H), 5.15(s, 2H), 3.97(m, 2H), 3.40~3.70(m, 8H)

参考例47 N- (1- (N-ベンジルカルバモイル) -ビバリン-4-カルボニル) -1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

1-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステ

・塩酸塩と参考例17で得られた化合物を用いて、参考例41に準ずる方法で標記化合物を得た (2.26g)。

【0080】NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) : 7.15~7.35(m, 5H), 4.34(s, 2H), 4.02~4.14(m, 2H), 2.79~2.93(m, 2H), 2.52(t, 1H), 3.9H, 1H), 1.20~2.14(m, 14H)

参考例48 N- (1-シナモイル-ピペリジン-4-カルボニル) -1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

1. 1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル・塩酸塩と参考例19で得られた化合物を用いて、参考例41に準ずる方法で標記化合物を得た (2.26g)。

【0081】NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) : 7.55~7.70(m, 2H), 7.55(d, 1.5H, 1H), 7.32~7.46(m, 3H), 7.15(d, 1.5H, 1H), 4.4~4.72(m, 1H), 4.20~4.43(m, 1H), 3.15~3.35(m, 1H), 2.75~2.97(m, 1H), 2.64(t, 10.9H, 3.5H, 1H), 1.20~2.17(m, 14H)

参考例49 N- (1- (3-フェニルプロピオン) -ピペリジン-4-カルボニル) -1-アミノシクロヘキサンカルボン酸

1. 1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル・塩酸塩と参考例18で得られた化合物を用いて、参考例41に準ずる方法で標記化合物を得た (1.69g)。

【0082】NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) : 7.12~7.31(m, 5H), 4.46~4.57(m, 1H), 3.38~4.00(m, 1H), 2.85~3.10(m, 3H), 2.61~2.80(m, 2H), 2.53(t, 1.6H, 3.9H, 1H), 1.20~2.13(m, 14H)

参考例50 3- (1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル) -プロピオン酸

無水コハク酸 (900mg) 及びトリエチルアミン (1.1g) のテトラヒドロフラン (50ml) 溶液に、氷冷撹拌下参考例30の化合物 (2.2g) のテトラヒドロフラン (30ml) 溶液を滴下し、室温に戻し2日間撹拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチル及び1N-塩酸に溶解し有機相を含む酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物を得た (3.1g)。

【0083】NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) : 7.31~7.42(m, 5H), 5.15(s, 2H), 3.45~3.70(m, 8H), 2.60~2.80(m, 4H)

参考例51 3- (1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル) -プロピオン酸

無水コハク酸と参考例31の化合物から参考例50に準ずる方法で標記化合物を得た (1.7g)。

【0084】NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) : 7.30~7.45(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.30~4.40(m, 1H), 3.75~3.85(m, 1H), 3.10~3.21(m, 1H), 2.80~2.95(m, 1H), 2.55~2.75(m, 5H), 1.90~2.05(m, 2H), 1.65~1.80(m, 2H)

実施例1 N- (D, L-1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル) (L) -メチオニンエチルエステル

参考例1で得られた化合物 (3.2g) およびL-メチオニンエチルエステル・p-トルエンスルホン酸塩

(1.23g) のクロロホルム (200ml) 溶液に、氷冷撹拌下トリエチルアミン (1.22g) を加え、次いでジシクロヘキシルカルボジイミド (2.62g) のクロロホルム溶液を滴下し、一夜撹拌した。不溶物を除去し、濾液を1N-塩酸、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物をジステオマー混合物として得た (2.96g)。

【0085】尚、実施例において、TLCの展開溶媒は、R<sub>1</sub> : 塩化メチレン : アセトン = 10 : 1, R<sub>2</sub> : 酢酸エチルを用いている。

【0086】融点 (°C) : 油状

NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) : 7.31~7.36(m, 5H), 6.58~6.90(m, 1H), 5.13(s, 2H), 4.80~4.92(m, 1H), 4.60~4.75(m, 1H), 4.05~4.25(m, 3H), 2.85~3.10(m, 1H), 2.47(t, J=7.2Hz, 2H), 2.22~2.38(m, 1H), 2.07(s, 3H), 1.90~2.20(m, 2H), 1.40~1.75(m, 3H), 1.28(t, J=6.52Hz, 3H)

R<sub>1</sub> R<sub>2</sub> 0.58

R<sub>2</sub> 0.62

実施例2 N- (D, L-1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-3-カルボニル) (L) -メチオニンエチルエステル

参考例2で得られた化合物 (3.2g) と、L-メチオニンエチルエステル・p-トルエンスルホン酸塩 (4.23g) を用いて、実施例1に準ずる方法で標記化合物を得た (2.43g)

融点 (°C) : 78.5~80.5

NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) : 7.31~7.40(m, 5H), 6.20~6.70(m, 1H), 5.13~5.15(m, 2H), 4.63~4.70(m, 1H), 4.16~4.25(m, 2H), 4.00~4.18(m, 2H), 3.10~3.30(m, 2H), 2.45~2.55(m, 2H), 2.28~2.42(m, 1H), 2.05~2.20(m, 1H), 2.09(s, 3H), 1.88~2.05(m, 1H), 1.65~1.75(m, 1H), 1.43~1.57(m, 1H), 1.26~1.31(m, 3H)

R<sub>1</sub> R<sub>2</sub> 0.47

R<sub>2</sub> 0.53

実施例3 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル) (L) -メチオニンエチルエステル

参考例3で得られた化合物 (4.23g) と、L-メチオニンエチルエステル・p-トルエンスルホン酸塩 (3.2g) を用いて、実施例1に準ずる方法で標記化合物を得た (1.68g)

融点 (°C) : 91.2~96.4°C

NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>) : 7.30~7.36(m, 5H), 6.28(d, J=7.8Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.65~4.72(m, 1H), 4.21(q, J=14Hz, J=7.41Hz, 1H), 2.82~2.92(m, 2H), 2.47~2.53(m, 2H), 2.27~2.38(m, 1H), 2.12~2.23(m, 1H), 2.09(s, 3H), 1.94~2.04(m, 1H), 1.62~1.90(m, 2H), 1.29(t, J=7.62Hz, 3H)

R<sub>1</sub> R<sub>2</sub> 0.38

R<sub>1</sub> 0.51

実施例4 N-(1,1-ベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボニル (1.)-メチオニンエチルエステル

市販のL-N-ベンジルオキシカルボニルプロリン (3.02g), L-メチオニンエチルエステル・p-トルエンスルホン酸塩 (4.23g) のクロロホルム懸濁液に氷冷撹拌下、1-ヒドロキシベンズトリアゾール (1.85g), トリエチルアミン (1.22g) を加え、次いでジシクロヘキシルカルボジイミド (2.62g) のクロロホルム溶液を滴下し、一夜撹拌した。不溶物を濾去し、濾液を1N-塩酸、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物を得た (4.86g)。

【0087】融点(℃): 69.7~72.6

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.37(m, 5H), 6.58-6.68(m, 1H), 5.17(s, 2H), 1.57-1.67(m, 1H), 4.28-4.40(m, 1H), 4.10-4.27(m, 2H), 3.19-3.62(m, 2H), 1.87-2.51(m, 6H), 2.06-2.53(m, 3H), 1.25-1.36(m, 3H)

R<sub>f</sub> R<sub>s</sub> 0.45R<sub>s</sub> 0.51

実施例5 N-(1,1-ベンジルオキシカルボニル)アゼチン-2-カルボニル (1.)-メチオニンエチルエステル

参考例4で得られた化合物 (2.85g) と、L-メチオニンエチルエステル・p-トルエンスルホン酸塩 (4.23g) を用いて、実施例1に準ずる方法で標記化合物を得た。 (3.64g)

融点(℃): 非晶質

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.36(s, 5H), 5.16(s, 2H), 4.62-4.73(m, 1H), 4.16-4.25(m, 2H), 3.88-4.05(m, 2H), 2.40-2.57(m, 2H), 2.05(s, 3H), 1.90-2.22(m, 3H), 1.26-1.31(m, 3H)

R<sub>f</sub> R<sub>s</sub> 0.43R<sub>s</sub> 0.52

実施例6 N-(1,1-ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-2-カルボニル (L)-フェニルアラニンエチルエステル

参考例1で得られた化合物 (2.63g) 及びL-フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩 (2.30g) の塩化メチレン (150ml) に懸濁液に氷冷撹拌下トリエチルアミン (1.01g), 次いでL-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (1.97g) を加え、一夜撹拌した。反応混合物を1N-塩酸飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物をジアステロマー混合物として得た (3.43g)。

30

【0088】収率

融点(℃): 58.8~73.6

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.05-7.35(m, 10H), 6.25-6.52(m, 1H), 5.13(s, 2H), 4.72-4.88(m, 2H), 4.18(q, J=14.22Hz, J=7.02Hz, 2H), 3.85-4.08(m, 1H), 3.21(dd, J=13.95Hz, J=5.3Hz, 1H), 2.83-3.08(m, 2H), 2.17-2.58(m, 2H), 1.25-1.68(m, 1H), 1.21-1.27(m, 3H)

R<sub>f</sub> R<sub>s</sub> 0.62R<sub>s</sub> 0.69

10 実施例7 N-(1-ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-3-カルボニル (L)-フェニルアラニンエチルエステル

参考例2で得られた化合物 (1.71g) と、L-フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩 (1.50g) を用いて、実施例6に準ずる方法で合成し、シリカゲルを用いる中圧カラムクロマトグラフィーでジアステロマーを分離した。

【0089】融点(℃): 121.5~126.1 カラムで光に分取

10 NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.05-7.48(m, 10H), 6.05-6.48(m, 1H), 5.11(d, J=3.67Hz, 2H), 4.78-4.88(m, 1H), 4.16(q, J=14.25Hz, J=7.2Hz, 2H), 3.80-4.15(m, 2H), 3.16(dd, J=14.01Hz, J=5.03Hz, 2H), 3.03(dd, J=13.68Hz, J=6.33Hz, 2H), 2.18-2.30(m, 1H), 1.35-1.90(m, 4H), 1.23(t, J=7.11Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R<sub>s</sub> 0.50R<sub>s</sub> 0.62

融点(℃): 115.1~115.9 カラムで光に分取

10 NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.05-7.40(m, 10H), 5.93-6.28(m, 1H), 5.13(d, J=3.42Hz, 2H), 4.84(q, J=13.5Hz, J=5.7Hz, 1H), 4.13(q, J=14.31Hz, J=7.11Hz, 2H), 3.90-4.11(m, 2H), 3.14(dd, J=13.77Hz, J=5.85Hz, 2H), 3.01-3.07(m, 2H), 2.17-2.33(m, 1H), 1.35-1.95(m, 4H), 1.25(t, J=7.17Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R<sub>s</sub> 0.50R<sub>s</sub> 0.59

実施例8 N-(1-ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボニル (L)-フェニルアラニンエチルエステル

参考例3で得られた化合物 (3.18g) と、L-フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩 (2.78g) を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。 (5.03g)

融点(℃): 100.0~105.5

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.04-7.44(m, 10H), 5.89(d, 7.5Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 4.86(dt, 7.7Hz, 5.8Hz, 1H), 4.19(q, 7.1Hz, 2H), 4.05-4.27(m, 2H), 3.05-3.22(m, 2H), 2.72-2.92(m, 2H), 2.24(t, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.50-1.85(m, 4H), 1.26(t, 7.2Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R<sub>s</sub> 0.45R<sub>s</sub> 0.50

50 実施例9 N-(1,1-ベンジルオキシカルボニル)ピ

(1-リジン-2-カルボニル)-L-フェニルアラニンエチルエステル

N-(1-ベンジルオキシカルボニル)プロリン (7.40 g) と、L-フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩 (5.52 g) を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(6.44 g)

融点 (°C) : 64.5~70.4

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.00-7.40 (m, 1H), 5.05-5.17 (m, 2H),

4.1 (q, J=11.15Hz, J=5.95Hz, 1H), 4.08-4.38 (m, 3H), 3.15-3.50 (m, 2H), 1.95-2.20 (m, 2H), 1.92 (brs, 2H), 1.20-1.25 (m, 3H)

Rf R: 0.50

R: 0.57

実施例10 N-(1-1-ベンジルオキシカルボニル)ペリジン-2-カルボニル)-L-フェニルアラニンエチルエステル

参考例5で得られた化合物 (1.90 g) と、L-フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩 (1.85 g) を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.27 g)

融点 (°C) : 70.5~72.1

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.10-7.34 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.84 (q, J=14.15Hz, J=6.61Hz, 1H), 4.67 (t, J=8.15Hz, 1H), 4.16 (q, J=14.28Hz, J=7.11Hz, 2H), 3.95 (q, J=16.21Hz, J=7.97Hz, 1H), 3.80 (q, J=14.49Hz, J=8.40Hz, 1H), 3.19 (dd, J=13.77Hz, J=5.89Hz, 1H), 3.02 (dd, J=13.86Hz, J=6.96Hz, 1H), 2.29-2.50 (m, 3H), 1.22 (t, J=7.11Hz, 3H)

Rf R: 0.47

R: 0.55

実施例11 N-(1-ベンジルオキシカルボニル)ペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリンエチルエステル

参考例30で得られた化合物 (3.78 g) 及びL-バリンエチルエステル (2.49 g) の無水テトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、氷冷攪拌下カルボニルジイミダゾール (2.78 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、酢酸エチルに溶解する。酢酸エチル層を1N-塩酸、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、飽和食塩水で洗浄。水層は酢酸エチルで再抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮を留置した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフで精製することにより標記化合物を得た (1.67 g)。

(0.090) 収率

融点 (°C) : 油状

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.27-7.44 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.97 (d, 8.7Hz, 1H), 4.44 (dd, 8.2Hz, 4.7Hz, 1H), 4.10-4.30 (m, 2H), 3.33-3.62 (m, 5H), 2.05-2.22 (m, 1H), 1.25 (t, 7.2Hz, 3H), 0.95 (d, 5.9Hz, 3H), 0.91 (d, 6.8Hz, 3H)

Rf R: 0.39

R<sub>2</sub> 0.52

実施例12 N-(1-ベンジルオキシカルボニル)ペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例30で得られた化合物 (2.58 g) と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩 (2.43 g) を用いて、実施例11に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.337 g)

融点 (°C) : 107.0~108.5

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.27-7.44 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.17 (q, 7.1Hz, 2H), 3.30-3.63 (m, 8H), 1.25-2.06 (m, 10H), 1.24 (t, 7.1Hz, 3H)

Rf R: 0.31

R<sub>2</sub> 0.49

実施例13 N-(1-ベンジルオキシカルボニル)ペリジン-4-カルボニル)-(L)-ロイシンエチルエステル

参考例3で得られた化合物 (3.20 g) と、L-ロイシンエチルエステル塩酸塩 (2.39 g) を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(4.72 g)

融点 (°C) : 油状

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.26-7.40 (m, 5H), 5.91 (d, 8.3Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.61 (dt, 8.5Hz, 5.0Hz, 1H), 4.18 (q, 7.1Hz, 2H), 4.10-4.30 (m, 2H), 2.77-2.95 (m, 2H), 2.31 (t, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.45-1.92 (m, 7H), 1.27 (t, 7.2Hz, 3H), 0.912 (d, 6.1Hz, 3H), 0.937 (d, 6.2Hz, 3H)

Rf R: 0.43

R<sub>2</sub> 0.52

実施例14 N-(1-ベンジルオキシカルボニル)ペリジン-4-カルボニル)-(L)-ロイシンメチルエステル

参考例3で得られた化合物 (2.63 g) と、L-ロイシンメチルエステル塩酸塩 (1.82 g) を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.35 g)

融点 (°C) : 油状

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.40 (m, 5H), 6.00 (d, 8.3Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.59-4.68 (m, 1H), 4.10-4.30 (m, 2H), 3.72 (s, 1H), 2.75-2.93 (m, 2H), 2.32 (t, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.14-1.96 (m, 7H), 0.93 (d, 5.3Hz, 3H)

Rf R: 0.39

R<sub>2</sub> 0.49

実施例15 N-(1-ベンジルオキシカルボニル)ペリジン-4-カルボニル)-(L)-ロイシン-t-ブチルエステル

参考例3で得られた化合物 (2.63 g) と、L-ロイシン-t-ブチルエステル塩酸塩 (2.23 g) を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.84 g)

融点 (°C) : 油状

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.42 (m, 5H), 5.81-5.92 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.51 (dt, 8.38Hz, 5.15Hz, 1H), 4.05-4.30 (m, 2H), 2.75-2.93 (m, 2H), 2.29 (tt, 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.37-1.99 (m, 7H), 0.94 (d, 6.2Hz, 6H)

Rf R 0.51

R<sub>2</sub> 0.56

実施例 16 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジニ-4-カルボニル) - (L) - フェニルアラニンエチルエステル

参考例 3 で得られた化合物 (1.32 g) と、L-フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩 (1.29 g) を用いて、実施例 6 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (1.20 g)

融点 (°C) : 87.4~88.3

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.09-7.42 (m, 10H), 5.90-5.98 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.71-4.79 (m, 1H), 4.05-4.30 (m, 2H), 3.02-3.15 (m, 2H), 3.70-3.91 (m, 2H), 2.23 (tt, 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.50-1.88 (m, 4H), 1.43 (s, 9H)

Rf R 0.50

R<sub>2</sub> 0.59

実施例 17 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジニ-4-カルボニル) グリシンエチルエステル

参考例 3 で得られた化合物 (3.24 g) と、グリシンエチルエステル塩酸塩 (1.72 g) を用いて、実施例 6 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (3.63 g)

融点 (°C) : 98.1~100.6

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.45 (m, 5H), 5.95-6.08 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.22 (q, 7.1Hz, 2H), 4.11-4.34 (m, 2H), 4.03 (d, 5.1Hz, 2H), 2.77-2.96 (m, 2H), 2.34 (tt, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.60-1.94 (m, 4H), 1.29 (t, 7.1Hz, 3H)

Rf R 0.26

R<sub>2</sub> 0.40

実施例 18 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジニ-4-カルボニル) - (L) - フェニルグリシンメチルエステル

参考例 3 で得られた化合物 (2.63 g) と、L-フェニルグリシンメチルエステル p-トルエンスルホン酸塩 (3.37 g) を用いて、実施例 6 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (3.50 g)

融点 (°C) : 115.1~116.1

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.23-7.45 (m, 10H), 6.46 (d, 6.6Hz, 1H), 5.56 (d, 7.2Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.05-4.32 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.75-2.95 (m, 2H), 2.34 (tt, 11.5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.57-1.95 (m, 4H)

Rf R 0.39

R<sub>2</sub> 0.54

実施例 19 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-4-β-ペリジニ) ギルコシシメチルエステル

参考例 3 で得られた化合物 (2.63 g) と、ギルコシ

シメチルエステル塩酸塩 (1.34 g) を用いて、実施例 6 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (2.57 g)

融点 (°C) : 油状

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.26-7.41 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.05-4.32 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.69-2.99 (m, 5H), 1.60-1.85 (m, 4H)

Rf R 0.33

R<sub>2</sub> 0.36

実施例 20 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジニ-4-カルボニル) - (L) - アラニンメチルエステル

参考例 3 で得られた化合物 (2.63 g) と、L-アラニンメチルエステル塩酸塩 (1.54 g) を用いて、実施例 6 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (2.63 g)

融点 (°C) : 95.0~98.0

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.43 (m, 5H), 6.01-6.12 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.51-4.62 (m, 1H), 4.20 (q, 7.1Hz, 2H), 4.06-4.31 (m, 2H), 2.75-2.95 (m, 2H), 2.30 (tt, 11.4Hz, 3.9Hz, 1H), 1.55-1.95 (m, 4H), 1.40 (d, 7.1Hz, 3H), 1.28 (t, 7.2Hz, 3H)

Rf R 0.32

R<sub>2</sub> 0.46

実施例 21 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジニ-4-カルボニル) - β-アラニンエチルエステル

参考例 3 で得られた化合物 (2.63 g) と、β-アラニンエチルエステル塩酸塩 (1.54 g) を用いて、実施例 6 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (2.49 g)

融点 (°C) : 101.9~103.4 °C

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.41 (m, 5H), 6.10-6.21 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.16 (q, 7.2Hz, 2H), 4.05-4.30 (m, 2H), 3.52 (dt, 5.6Hz, 5.9Hz, 2H), 2.72-3.91 (m, 2H), 2.52 (t, 5.9Hz, 2H), 2.22 (tt, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.53-1.88 (m, 4H), 1.27 (t, 7.2Hz, 3H)

Rf R 0.20

R<sub>2</sub> 0.36

実施例 22 N- (1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジニ-4-カルボニル) - (L) - バリンエチルエステル

参考例 3 で得られた化合物 (2.63 g) と、L-バリンエチルエステル塩酸塩 (1.82 g) を用いて、実施例 6 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (3.20 g)

融点 (°C) : 油状

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.27-7.42 (m, 5H), 6.04 (d, 8.7Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.56 (dd, 8.8Hz, 4.8Hz, 1H), 4.10-4.31 (m, 4H), 2.75-2.95 (m, 2H), 2.35 (tt, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 2.10-2.24 (m, 1H), 1.60-1.92 (m, 4H), 1.25 (t, 7.2Hz, 3H), 0.93 (d, 6.9Hz, 3H), 0.90 (d, 7.0Hz, 3H)

Rf R 0.42

R<sub>f</sub> 0.53

実施例 23 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-(D)-β-バリンエチルエステル

参考例 3 で得られた化合物 (1.32 g) と、D-β-バリンエチルエステル塩酸塩 (0.91 g) を用いて、実施例 6 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.66 g)

融点 (°C): 油状

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.45 (m, 5H), 5.98 (d, 8.4Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.56 (dd, 8.7Hz, 4.7Hz, 1H), 4.05-4.33 (m, 4H), 2.74-2.93 (m, 2H), 2.34 (tt, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 2.00-2.24 (m, 1H), 1.59-1.95 (m, 4H), 1.25 (t, 7.2Hz, 3H), 1.43 (d, 6.9Hz, 3H), 0.50 (d, 5.9Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R 0.41

R<sub>f</sub> 0.55

実施例 24 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-α-イソロイシンメチルエステル

参考例 3 で得られた化合物 (2.63 g) と、L-α-イソロイシンメチルエステル塩酸塩 (1.82 g) を用いて、実施例 6 に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.55 g)

融点 (°C): 101.9-103.4

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.26-7.41 (m, 5H), 6.03 (d, 8.4Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.61 (dd, 8.6Hz, 4.9Hz, 1H), 4.10-4.32 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.75-2.95 (m, 2H), 2.33 (tt, 11.3Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-1.95 (m, 5H), 1.35-1.50 (m, 1H), 1.03-1.25 (m, 1H), 0.92 (t, 7.4Hz, 3H), 0.89 (d, 6.9Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R 0.40

R<sub>f</sub> 0.52

実施例 25 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-α-ノルロイシンメチルエステル

参考例 3 で得られた化合物 (1.32 g) と、L-α-ノルロイシンメチルエステル塩酸塩 (0.978 g) を用いて、実施例 6 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.55 g)

融点 (°C): 73.8-79.6

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.45 (m, 5H), 6.03 (d, 7.9Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.54-4.63 (m, 1H), 4.07-4.31 (m, 4H), 2.73-2.95 (m, 2H), 2.32 (tt, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-1.94 (m, 6H), 1.25 (t, 7.1Hz, 3H), 1.16-1.41 (m, 4H), 0.89 (d, 6.9Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R 0.40

R<sub>f</sub> 0.57

実施例 26 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-O-ベンジルーセリンエチルエステル

参考例 3 で得られた化合物 (1.32 g) と、L-O-ベンジルーセリンエチルエステル塩酸塩 (1.30 g)

を用いて、実施例 6 に準ずる方法で標記化合物を得た。

(1.92 g)

融点 (°C): 113.0-114.4

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.20-7.45 (m, 10H), 6.31 (d, 7.9Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.71 (dt, 8.3Hz, 5.2Hz, 1H), 4.42-4.57 (m, 2H), 4.20 (q, 7.2Hz, 2H), 4.03-4.33 (m, 2H), 3.61-3.95 (m, 2H), 2.73-2.97 (m, 2H), 2.31 (tt, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.54-1.95 (m, 4H), 1.24 (t, 7.1Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R 0.42

R<sub>f</sub> 0.54

実施例 27 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-S-エチルシステインエチルエステル

参考例 3 で得られた化合物 (1.32 g) と、L-S-エチルシステインエチルエステル塩酸塩 (1.07 g) を用いて、実施例 6 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.59 g)

融点 (°C): 104.1-109.5

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.46 (m, 5H), 6.25-6.38 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.78 (dt, 7.6Hz, 6.0Hz, 1H), 4.22 (q, 7.1Hz, 2H), 4.04-4.36 (m, 2H), 2.72-3.10 (m, 4H), 2.52 (q, 7.4Hz, 2H), 2.35 (tt, 11.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-1.99 (m, 4H), 1.30 (t, 7.1Hz, 3H), 1.23 (t, 7.4Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R 0.41

R<sub>f</sub> 0.55

実施例 28 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-S-ベンジルーシステインエチルエステル

参考例 3 で得られた化合物 (2.63 g) と、L-S-ベンジルーシステインエチルエステル塩酸塩 (2.76 g) を用いて、実施例 6 に準ずる方法で標記化合物を得た。(4.11 g)

融点 (°C): 79.2-79.8

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.21-7.42 (m, 10H), 6.16 (d, 7.4Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.73-4.81 (m, 1H), 4.07-4.32 (m, 4H), 3.69 (s, 2H), 2.75-2.99 (m, 4H), 2.26 (tt, 11.4Hz, 3.9Hz, 1H), 1.58-1.90 (m, 4H), 1.26 (t, 7.1Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R 0.45

R<sub>f</sub> 0.51

実施例 29 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-α-チロシンエチルエステル

参考例 3 で得られた化合物 (2.63 g) と、L-α-チロシンエチルエステル塩酸塩 (2.46 g) を用いて、実施例 6 に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.00 g)

融点 (°C): 非晶質

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.26-7.42 (m, 5H), 6.92 (d, 8.4Hz, 2H), 6.73 (d, 8.5Hz, 2H), 5.98 (d, 7.8Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.73-4.87 (m, 1H), 4.20 (q, 7.1Hz, 2H), 4.06-4.27 (m, 2H)

1.45-3.15(m, 2H), 2.70-2.93(m, 2H), 2.25(t, 1.1, 5Hz, 1H), 1.50-1.85(m, 1H), 1.23(t, 7.2Hz, 3H)

Rf R. 0.20

R<sub>2</sub> 0.45

実施例30 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-2-ペリジン-1-カルボニル)-(1,1)-(1)-ベンジル-チオシメチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、L-オ-ベンジルチロシメチルエステル塩酸塩(3.22g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(4.29g)

融点(°C): 93.1~95.1

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 1.23-7.45(m, 10H), 6.65-7.01(m, 4H), 5.87(d, 7.7Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 5.03(s, 2H), 4.73-4.80(m, 1H), 4.05-4.30(m, 2H), 3.74(s, 3H), 2.99-3.15(m, 2H), 2.72-2.92(m, 2H), 2.24(t, 1.1, 3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.52-1.85(m, 4H)

Rf R. 0.38

R<sub>2</sub> 0.55

実施例31 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-2-ペリジン-4-カルボニル)-(1,1)-トリプトファンメチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、L-トリプトファンメチルエステル塩酸塩(2.55g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.15g)

融点(°C): 44品質

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 1.12-8.21(m, 1H), 7.47-7.55(m, 1H), 7.05-7.45(m, 5H), 6.91-6.95(m, 1H), 5.98(d, 7.8Hz, 1H), 5.11(s, 2H), 4.91-4.99(m, 1H), 4.03-4.26(m, 2H), 3.71(s, 3H), 3.25-3.41(m, 2H), 2.68-2.88(m, 2H), 2.18(t, 1.1, 5Hz, 3.8Hz, 1H), 1.50-1.32(m, 4H)

Rf R. 0.24

R<sub>2</sub> 0.45

実施例32 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-2-ペリジン-4-カルボニル)-2-アミノ-アクリル酸メチルエステル

実施例28で得られた化合物(1.0g)のクロロホルム(30ml)溶液に濃度3.5%過酸化水素水溶液を加え、50°Cで一晩撹拌した。反応液を室温に戻し1N-NaOH溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残物のアセトニトリル(50ml)溶液に、炭酸カリウム(2.76mg)を加え、一夜加熱還流した。反応液を室温まで冷却減圧下濃縮した。残留物を酢酸エチル-H<sub>2</sub>Oに溶解し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で分離することにより標記化合物を油状物として得た(3.5mg)。

【0.091】融点(°C): 油状

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.61(s, 1H), 7.19-7.45(m, 5H), 6.60(s, 1H), 5.90(s, 1H), 5.13(s, 2H), 4.30(m, 7.1Hz, 2H), 4.10-4.38(m, 2H), 2.77-2.98(m, 2H), 2.38(t, 1.1, 4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-1.98(m, 4H), 1.35(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R. 0.25

R<sub>2</sub> 0.57

実施例33 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-2-ペリジン-4-カルボニル)-(1,1)-プロリンメチルエステル

参考例3で得られた化合物(3.20g)と、L-プロリンメチルエステル塩酸塩(2.02g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(4.32g)

融点(°C): 油状

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.40(m, 5H), 5.12(s, 2H), 4.45-4.52(m, 1H), 4.10-4.32(m, 2H), 3.71(s, 3H), 3.50-3.80(m, 2H), 2.80-2.99(m, 2H), 2.51-2.63(m, 1H), 1.60-2.35(m, 8H)

Rf R. 0.32

R<sub>2</sub> 0.33

実施例34 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-2-ペリジン-4-カルボニル)-(1,1)-チオプロリンメチルエステル

参考例3で得られた化合物(3.20g)と、L-チオプロリンメチルエステル塩酸塩(2.24g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.70g)

融点(°C): 油状

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.45(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.48-5.20(m, 3H), 4.03-4.31(m, 2H), 3.75(s, 3H), 3.11-3.47(m, 2H), 2.70-3.03(m, 2H), 2.44-2.70(m, 1H), 1.52-2.00(m, 4H)

Rf R. 0.40

R<sub>2</sub> 0.46

実施例35 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-2-ペリジン-4-カルボニル)-(1,1)-アセチジン-2-カルボン酸メチルエステル

参考例3で得られた化合物(3.20g)と、L-アセチジン-2-カルボン酸メチルエステル塩酸塩(1.85g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.57g)

融点(°C): 油状

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.45(m, 5H), 5.12(s, 2H), 4.81-4.92(m, 0.35H), 4.66-4.78(m, 0.65H), 3.90-4.36(m, 4H), 3.97(s, 0.33H), 3.76(s, 0.67H), 2.51-3.00(m, 3H), 2.10-2.47(m, 2H), 1.53-1.90(m, 4H)

Rf R. 0.26

R<sub>2</sub> 0.29

50 実施例36 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-2-

ペリジン-4-カルボニル)-D, L-ビペリジン-2-カルボン酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.71g)と、D, L-ビペリジン-2-カルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.20g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.52g)

融点(℃):油状

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.43(m, 5H), 5.33-5.41(m, 1H), 5.13(s, 2H), 4.17(q, 7.3Hz, 2H), 4.05-4.32(m, 2H), 3.75-3.87(m, 1H), 3.19-3.34(m, 1H), 2.64-3.01(m, 3H), 2.21-2.40(m, 1H), 1.27-1.95(m, 9H), 1.26(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R<sub>2</sub> 0.40

R<sub>2</sub> 0.47

実施例37 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-D, L-ビペリジン-3-カルボン酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.63g)と、D, L-ビペリジン-3-カルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.94g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.77g)

融点(℃):油状

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.30-7.45(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.05-4.65(m, 1/2H), 4.00-4.32(m, 4 1/2H), 3.70-3.90(m, 1H), 3.35-3.50(m, 1/2H), 2.25-3.20(m, 4 1/2H), 2.40-2.55(m, 1H), 2.05-2.15(m, 1H), 1.60-2.00(m, 6H), 1.40-1.55(m, 1H), 1.20-1.35(m, 3H)

Rf R<sub>2</sub> 0.31

R<sub>2</sub> 0.42

実施例38 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-ビペリジン-4-カルボン酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(2.42g)と、ビペリジン-4-カルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.70g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.27g)

融点(℃):油状

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.42(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.32-4.53(m, 1H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 4.05-4.32(m, 2H), 3.75-3.95(m, 1H), 3.05-3.23(m, 1H), 2.72-2.98(m, 3H), 2.55-2.72(m, 1H), 2.54(t, 11.4Hz, 3.9Hz, 1H), 1.52-2.05(m, 9H), 1.25(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R<sub>2</sub> 0.27

R<sub>2</sub> 0.38

実施例39 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-2-アミノイソ酪酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.32g)と、アミノイソ酪酸エチルエステル塩酸塩(1.84g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.20g)

融点(℃): 76.9~81.7

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.14-7.43(m, 5H), 6.10(s, 1H), 5.12(s, 2H), 4.19(q, 7.1Hz, 2H), 4.05-4.30(m, 2H), 2.70-2.95(m, 2H), 2.24(t, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.55(s, 6H), 1.54-1.95(m, 4H), 1.26(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R<sub>2</sub> 0.28

R<sub>2</sub> 0.46

実施例40 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(0.93g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(0.70g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.88g)

融点(℃):油状

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.41(m, 5H), 5.57(s, 1H), 5.12(s, 2H), 4.14(q, 7.1Hz, 2H), 4.06-4.31(m, 2H), 2.75-2.96(m, 2H), 2.30(t, 11.3Hz, 3.8Hz), 1.23-2.05(m, 14H), 1.22(t, 7.2Hz, 3H)

Rf R<sub>2</sub> 0.38

R<sub>2</sub> 0.52

実施例41 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロペンタンカルボン酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(0.71g)と、1-アミノシクロペンタンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(0.50g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.73g)

融点(℃): 82.7~84.7

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.26-7.42(m, 5H), 5.94(s, 1H), 5.12(s, 2H), 4.17(q, 7.1Hz, 2H), 4.09-4.30(m, 2H), 2.76-2.95(m, 2H), 2.16-2.32(m, 2H), 1.56-2.06(m, 10H), 1.24(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R<sub>2</sub> 0.35

R<sub>2</sub> 0.52

実施例42 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-2-アミノ安息香酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.32g)と、2-アミノ安息香酸エチル(0.826g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.11g)

融点(℃):非晶質

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 11.27(s, 1H), 8.72(d, 8.4Hz, 1H), 8.06(dd, 8.0Hz, 1.6Hz, 1H), 7.50-7.59(m, 1H), 7.25-7.45(m, 5H), 7.05-7.13(m, 1H), 5.10-5.19(m, 2H), 4.39(q, 7.2Hz, 2H), 4.15-4.40(m, 2H), 2.80-3.03(m, 2H), 2.50(t, 11.2Hz, 3.6Hz, 1H), 1.58-2.10(m, 4H), 1.42(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R<sub>2</sub> 0.55

R<sub>2</sub> 0.60

実施例43 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビ



ペリジン-4-カルボニル)-3-アミノ安息香酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.32g)と、3-アミノ安息香酸エチル(0.826g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.73g)

融点(°C): 112.5 ~ 115.9

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.99(s, 1H), 7.93(d, 8.0Hz, 1H), 7.79(d, 7.7Hz, 1H), 7.25-7.45(m, 6H), 5.14(s, 2H), 4.37(q, 1H, 2H), 4.15-4.38(m, 2H), 2.77-3.02(m, 2H), 2.43(t, 1.1.3Hz, 3.8Hz, 1H), 1.60-2.04(m, 4H), 1.39(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R: 0.36

R: 0.56

実施例44 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-4-アミノ安息香酸エチルエステル

参考例3で得られた化合物(1.32g)と、4-アミノ安息香酸エチル(0.826g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.32g)

融点(°C): 141.1 ~ 146.9

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 8.00(d, 8.7Hz, 2H), 7.60(d, 8.8Hz, 2H), 7.51(s, 1H), 7.27-7.42(m, 5H), 5.14(s, 2H), 4.36(q, 7.1Hz, 2H), 4.15-4.35(m, 2H), 2.78-3.00(m, 2H), 2.43(t, 1.1.3Hz, 3.8Hz, 1H), 1.70-2.03(m, 4H), 1.39(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R: 0.35

R: 0.56

実施例45 N-(1-シクロペンタンカルボニル-4-ピペリジン-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサカルボン酸エチルエステル

参考例7で得られた化合物(1.13g)と、1-アミノシクロヘキサカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.15g)

融点(°C): 非晶質

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 5.68(s, 1H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 3.70-4.80(m, 2H), 2.50-3.30(m, 3H), 2.39(t, 1.1.3Hz, 3.8Hz, 1H), 1.15-2.10(m, 22H), 1.23(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R: 0.19

R: 0.39

実施例46 N-(1-チオフェン-2-カルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサカルボン酸エチルエステル

参考例8で得られた化合物(1.20g)と、1-アミノシクロヘキサカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.15g)

融点(°C): 非晶質

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.11-7.47(m, 1H), 7.24-7.31(m, 1H), 7.00-7.07(m, 1H), 5.76(s, 1H), 4.25-4.55(m, 2H), 4.15 50

(q, 7.1Hz, 2H), 2.90-3.15(m, 2H), 2.37-2.53(m, 1H), 1.25-2.10(m, 14H), 1.23(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R: 0.15

R: 0.40

実施例47 N-(1-ベンゾイル-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサカルボン酸エチルエステル

参考例9で得られた化合物(1.17g)と、1-アミノシクロヘキサカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.27g)

融点(°C): 非晶質

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.35-7.48(m, 5H), 5.61(s, 1H), 4.45-4.90(m, 1H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 3.60-4.00(m, 1H), 2.80-3.20(m, 2H), 2.35-2.48(m, 1H), 1.25-2.10(m, 14H), 1.23(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R: 0.16

R: 0.35

実施例48 N-(1-(N-フェニル-カルバモイル)-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサカルボン酸エチルエステル

参考例10で得られた化合物(1.24g)と、1-アミノシクロヘキサカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.27g)

融点(°C): 182.2 ~ 184.9

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.24-7.43(m, 4H), 7.00-7.09(m, 1H), 6.42(s, 1H), 5.61(s, 1H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 3.95-4.18(m, 2H), 2.88-3.05(m, 2H), 2.36(t, 1.1.4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.25-2.10(m, 14H), 1.23(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R: 0.10

R: 0.42

実施例49 N-(1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサカルボン酸エチルエステル

参考例11で得られた化合物(1.42g)と、1-アミノシクロヘキサカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.04g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.17g)

融点(°C): 155.3 ~ 159.6

NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.64(d, 8.3Hz, 2H), 7.32(d, 8.2Hz, 2H), 5.19(s, 1H), 4.11(q, 7.1Hz, 2H), 3.66-3.79(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.34-2.52(m, 2H), 1.20-2.17(m, 15H), 1.20(t, 7.1Hz, 3H)

Rf R: 0.17

R: 0.59

実施例50 N-(1-(1-N-ベンジルオキシカルボニル-プロリル)-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサカルボン酸エチルエステル

参考例12で得られた化合物(1.80g)と、1-ア

ミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩 (1.04 g) を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.02 g)

融点(℃): 非晶質

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.20-7.40(m, 5H), 5.83-6.05(m, 1H), 4.05-5.24(m, 2H), 1.25-1.76(m, 2H), 4.14(q, 6.9Hz, 2H), 3.40-4.20(m, 3H), 2.55-3.30(m, 2H), 1.22(t, 7.1Hz, 3H), 1.10-2.52(m, 22H)

Rf R 0.12

R<sub>2</sub> 0.21

実施例51 N-(1-(L-N-ベンジルオキシカルボニル-チオプロリル)-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例13で得られた化合物(1.67 g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(0.92 g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.24 g)

融点(℃): 非晶質

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.20-7.45(m, 5H), 5.45-5.69(m, 1H), 4.70-5.27(m, 4H), 1.20-4.70(m, 2H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 3.65-4.20(m, 2H), 2.60-3.40(m, 4H), 2.15-2.50(m, 1H), 1.25-2.10(m, 10H), 1.23(t, 7.1Hz, 10H)

Rf R 0.17

R<sub>2</sub> 0.39

実施例52 N-(1-エトキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例14で得られた化合物(1.01 g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.04 g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.80 g)

融点(℃): 110.8~111.7

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 5.57(s, 1H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 4.13-4.71Hz, 2H), 1.03-1.28(m, 2H), 2.75-2.93(m, 2H), 2.70(t, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.26(t, 7.1Hz, 3H), 1.23(t, 7.1Hz, 3H), 1.20-2.05(m, 6H)

Rf R 0.25

R<sub>2</sub> 0.40

実施例53 N-(1-tert-ブチルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例15で得られた化合物(1.15 g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.04 g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.03 g)

融点(℃): 非晶質

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 5.56(s, 1H), 4.18(q, 7.1Hz, 2H), 4.05-4.19(m, 2H), 2.70-2.94(m, 2H), 2.27(t, 11.4Hz, 3.9Hz, 1H), 1.46(s, 9H), 1.23(t, 7.1Hz, 3H), 1.20-2.06(m, 14

3)

Rf R 0.30

R<sub>2</sub> 0.43

実施例54 N-(1-アセチル-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

参考例16で得られた化合物(0.856 g)と、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(1.04 g)を用いて、実施例6に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.55 g)

融点(℃): 非晶質

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 5.59(s, 1H), 4.50-4.62(m, 1H), 4.15(q, 7.1Hz, 2H), 3.80-3.92(m, 1H), 3.03-3.19(m, 1H), 2.63-2.81(m, 1H), 2.37(t, 11.1Hz, 4.0Hz, 1H), 2.09(s, 3H), 1.23(t, 7.1Hz, 3H), 1.20-2.10(m, 14H)

Rf R 0.06

R<sub>2</sub> 0.08

実施例55 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-ピロリジン

参考例3で得られた化合物(3.20 g)のクロロホルム溶液に氷冷攪拌下ピロリジン(3.06 ml)、トリエチルアミン(1.71 ml)、2-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(4.35 g)を順次加えた。一夜攪拌後、反応液を減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解させ、1N-塩酸水、飽和食塩水、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製し、標記化合物(0.45 g)を得た。

【0092】融点(℃): 83.0~88.1

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.41(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.11-4.38(m, 2H), 3.40-3.52(m, 4H), 2.72-2.96(m, 2H), 2.44-2.59(m, 1H), 1.60-2.05(m, 5H)

Rf R 0.21

R<sub>2</sub> 0.22

実施例56 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-チアゾリジン

参考例3で得られた化合物(3.20 g)と、チアゾリジン(2.18 g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.17 g)

融点(℃): 油状

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.40(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.50-4.62(m, 2H), 4.10-4.35(m, 2H), 3.71-3.90(m, 2H), 2.72-3.15(m, 4H), 2.48-2.65(m, 1H), 1.64-1.86(m, 4H)

Rf R 0.37

R<sub>2</sub> 0.41

実施例57 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-カルボニル)-ピペリジン

参考例3で得られた化合物(3.24 g)と、ピペリジン

(2.09g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.60g)

融点(℃): 63.6~72.4

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.26-7.40(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.10-4.32(m, 2H), 3.34-3.64(m, 4H), 2.75-2.96(m, 2H), 2.60-2.71(m, 1H), 1.48-1.90(m, 10H)

Rf R 0.35

R<sub>s</sub> 0.39

実施例58 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-リジン-4-カルボニル)-モルホリン

参考例3で得られた化合物(3.21g)と、モルホリン(1.06g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(3.32g)

融点(℃): 84.7~87.7

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.26-7.40(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.10-4.32(m, 2H), 3.40-3.72(m, 8H), 2.77-2.96(m, 2H), 2.57-2.70(m, 1H), 1.60-1.91(m, 4H)

Rf R 0.24

R<sub>s</sub> 0.25

実施例59 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-リジン-4-カルボニル)-2-ホルミルピロリジン

水素化ホウ素リチウム(547mg)の無水テトラヒドロフラン(50ml)懸濁液に氷冷機下で実施例33の化合物(1.5g)の無水テトラヒドロフラン溶液を加え、次いでメタノール(5ml)を滴下した。3時間攪拌後ブレンに水(15ml)を加え、減圧下濃縮した。残物をクロロホルム-1N塩酸に溶解し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄した。水層はクロロホルムで再抽出(2回)し、先の有機層と合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下濃縮することによりプロリノール誘導体(1.17g)を得た。プロリノール誘導体(0.66g)の無水ジメチルスルホキシド(10ml)溶液にトリエチルアミン(1.13ml)を加え次いでピリジン-2-カルボニル(1.29g)の無水ジメチルスルホキシド溶液を滴下した。30分間攪拌後反応溶液を氷水にかけ、酢酸エチルで4回抽出した。合わせた酢酸エチル層を10%-クエン酸水溶液、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下濃縮を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより標記化合物(0.56g)を得た。油状物質。

[0093] NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 9.48-9.59(m, 1H), 7.22-7.45(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.10-4.55(m, 3H), 3.53-3.72(m, 2H), 2.52-3.66(m, 3H), 1.60-2.35(m, 8H)

Rf R 0.19

R<sub>s</sub> 0.23

実施例60 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-リジン-4-カルボニル)-2-ホルミルアゾリジ

実施例34で得られた化合物(0.30g)を用いて、

実施例59に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.28g)

融点(℃): 油状

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 9.45(s, 1H), 7.23-7.44(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.93-5.02(m, 1H), 4.52-4.75(m, 2H), 4.10-4.37(m, 2H), 3.12-3.40(m, 2H), 2.59-3.00(m, 3H), 1.45-1.94(m, 4H)

Rf R 0.20

R<sub>s</sub> 0.36

10 実施例61 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-リジン-4-カルボニル)-2-ホルミルアゼチジン  
実施例35で得られた化合物(0.70g)を用いて、実施例59に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.33g)

融点(℃): 油状

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 9.70-9.85(m, 1H), 7.25-7.45(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.50-5.05(m, 1H), 3.85-4.35(m, 4H), 2.20-3.00(m, 5H), 1.55-1.95(m, 4H)

Rf R 0.12

R<sub>s</sub> 0.10

実施例62 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-リジン-4-カルボニル)-(L)-メチオニン-β-リジン-アミド

参考例41で得られた化合物(3.945g)のクロロホルム溶液を塩水で-10℃に冷却し、攪拌下トリエチルアミン(1.4ml)次いでクロロ炭酸エチル(0.966ml)を加えた。15分間攪拌後β-リジン(0.989ml)を加え、-10℃で30分間攪拌後、室温に戻してさらに90分間攪拌させた。反応溶液を減圧下濃縮し残留物を酢酸エチルに溶解し、5%NaHCO<sub>3</sub>水溶液、飽和食塩水、1N-塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮を留去し、残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(3.81g)を得た。

[0094] 融点(℃): 116.9~120.6

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.42(m, 5H), 6.65(d, 7.7Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 5.00-5.13(m, 1H), 4.10-4.33(m, 2H), 3.35-3.51(m, 4H), 2.80-2.98(m, 2H), 2.38-2.61(m, 2H), 2.31(t, 11.4Hz, 3.9Hz, 1H), 2.09(s, 3H), 1.45-2.08(m, 12H)

Rf R 0.22

R<sub>s</sub> 0.29

実施例63 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-β-リジン-4-カルボニル)-(L)-メチオニン-β-リジン-アミド

参考例41で得られた化合物(3.95g)と、β-リジン(0.711g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(4.18g)

融点(℃): 非晶質

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.42(m, 5H), 6.50-6.63(m, 1H), 5.

1.2(s, 2H), 4.50-4.92(m, 1H), 4.10-4.32(m, 2H), 3.59-3.71(m, 1H), 3.30-3.57(m, 3H), 2.70-2.95(m, 2H), 2.40-2.59(m, 2H), 2.31(t, 1H, 3Hz, 3.8Hz, 1H), 2.09(s, 3H), 1.56-2.09(m, 10H)

Rf R<sub>1</sub> 0.10

R<sub>2</sub> 0.15

実施例 6-4 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-2-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-メチオニン-チアゾリジン-アミド

参考例 4-1 で得られた化合物 (3.95 g) と、チアゾリジン (0.592 g) を用いて、実施例 6-2 に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.90 g)

融点 (°C) : 非晶質

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.43(m, 5H), 6.37-6.50(m, 1H), 5.12(s, 2H), 4.38-5.04(m, 1H), 4.45-4.75(m, 2H), 4.10-4.35(m, 2H), 3.65-4.07(m, 1H), 3.11(t, 6.2Hz, 1H), 3.01(t, 6.4Hz, 1H), 2.72-2.95(m, 2H), 2.42-2.60(m, 2H), 2.31(t, 1H, 4Hz, 3.8Hz, 1H), 2.10(s, 3H), 1.55-2.12(m, 6H)

Rf R<sub>1</sub> 0.18

R<sub>2</sub> 0.32

実施例 6-5 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-2-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピロリジン-アミド

参考例 3 で得られた化合物 (2.50 g) と、参考例 3-6 で得られた化合物 (1.62 g) を用いて、実施例 5 に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.80 g)

融点 (°C) : 油状

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.24-7.46(m, 5H), 6.34(d, 8.8Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 4.61(dd, 8.9Hz, 6.5Hz, 1H), 4.07-4.32(m, 2H), 3.34-3.77(m, 4H), 2.71-2.96(m, 2H), 2.32(t, 1H, 4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.57-2.10(m, 9H), 0.95(d, 6.7Hz, 3H), 0.91(d, 6.8Hz, 3H)

Rf R<sub>1</sub> 0.12

R<sub>2</sub> 0.24

実施例 6-6 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-2-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-チアゾリジン-アミド

参考例 3 で得られた化合物 (0.782 g) と、参考例 3-7 で得られた化合物 (0.56 g) を用いて、実施例 5-5 に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.95 g)

融点 (°C) : 油状

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.24-7.44(m, 5H), 6.18-6.31(m, 1H), 5.13(s, 2H), 4.13-4.78(m, 3H), 3.69-4.33(m, 4H), 2.96-3.17(m, 2H), 2.70-2.96(m, 2H), 2.32(t, 1H, 4Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-2.11(m, 5H), 0.97(d, 6.7Hz, 3H), 0.91(d, 6.7Hz, 3H)

Rf R<sub>1</sub> 0.17

R<sub>2</sub> 0.39

実施例 6-7 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-2- 50

ペリジン-4-カルボニル)-(L)-プロリン-ピロリジン-アミド

参考例 4-2 で得られた化合物 (1.50 g) と、ピロリジン (0.30 g) を用いて、実施例 6-2 に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.86 g)

融点 (°C) : 油状

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.24-7.42(m, 5H), 5.12(s, 1H), 4.60-4.69(m, 1H), 4.08-4.33(m, 2H), 3.68-3.85(m, 2H), 3.30-3.65(m, 4H), 2.73-2.98(m, 2H), 2.50-2.14(m, 1H), 1.53-2.38(m, 12H)

Rf R<sub>1</sub> 0.05

R<sub>2</sub> 0.07

実施例 6-8 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-2-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-プロリン-チアゾリジン-アミド

参考例 4-2 で得られた化合物 (1.50 g) と、チアゾリジン (0.371 g) を用いて、実施例 6-2 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.23 g)

融点 (°C) : 油状

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.24-7.45(m, 5H), 5.12(s, 2H), 4.46-4.84(m, 3H), 3.50-4.32(m, 6H), 2.66-3.23(m, 4H), 2.42-2.65(m, 1H), 1.50-2.33(m, 8H)

Rf R<sub>1</sub> 0.12

R<sub>2</sub> 0.16

実施例 6-9 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-2-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-チオプロリン-ピロリジン-アミド

参考例 4-3 で得られた化合物 (1.89 g) と、ピロリジン (0.361 g) を用いて、実施例 6-2 に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.67 g)

融点 (°C) : 油状

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.46(m, 5H), 5.12(s, 2H), 5.07(t, 7.1Hz, 1H), 4.68-4.79(m, 2H), 4.09-4.32(m, 2H), 3.10-3.87(m, 5H), 2.78-2.98(m, 2H), 2.54-2.71(m, 1H), 1.59-2.15(m, 5H)

Rf R<sub>1</sub> 0.09

R<sub>2</sub> 0.18

実施例 7-0 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-2-ペリジン-4-カルボニル)-(L)-チオプロリン-チアゾリジン-アミド

参考例 4-3 で得られた化合物 (1.89 g) と、チアゾリジン (0.446 g) を用いて、実施例 6-2 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.61 g)

融点 (°C) : 非晶質

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.25-7.45(m, 5H), 5.02-5.19(m, 3H), 4.43-4.90(m, 4H), 3.63-4.37(m, 4H), 2.78-3.38(m, 6H), 2.57-2.70(m, 1H), 1.61-1.92(m, 4H)

Rf R<sub>1</sub> 0.18

R<sub>2</sub> 0.32

実施例 7-1 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピ

ヘリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサ  
ンカルボン酸-ピロリジン-アミド

参考例44で得られた化合物(1.94g)と、ピロリ  
ジン(0.361g)を用いて、実施例55に準ずる方  
法で標記化合物を得た。(1.04g)

融点(℃):137.0~139.0

<sup>1</sup>HMR(δ,CDCl<sub>3</sub>):7.25-7.45(m,5H), 5.60(s,1H), 5.13(s,  
2H), 4.08-4.37(m,2H), 3.26-3.65(m,4H), 2.71-2.97  
(m,2H), 2.51(t,11.4Hz,3.5Hz,1H), 1.21-2.10(m,18H)

Rf R 0.05

R<sub>2</sub> 0.11

実施例72 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピ  
ロリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサ  
ンカルボン酸-チアゾリジン-アミド

参考例44で得られた化合物(1.94g)と、チアゾ  
リジン(0.446g)を用いて、実施例55に準ずる  
方法で標記化合物を得た。(0.62g)

融点(℃):134.1~137.0

<sup>1</sup>HMR(δ,CDCl<sub>3</sub>):7.25-7.45(m,5H), 5.69(s,1H), 5.13(s,  
2H), 1.57(s,2H), 4.09-4.35(m,2H), 3.84(t,6.3Hz,2  
H), 2.93(t,6.3Hz,2H), 2.74-2.96(m,2H), 2.35(t,11.  
4Hz,3.8Hz,1H), 1.23-2.08(m,14H)

Rf R 0.14

R<sub>2</sub> 0.29

実施例73 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピ  
ロリジン-4-カルボニル)-アミノイソ酪酸-ピロリ  
ジン-アミド

参考例45で得られた化合物(0.355g)と、ピロ  
リジン(0.074g)を用いて、実施例55に準ずる  
方法で標記化合物を得た。(0.34g)

融点(℃):167.9~169.1

<sup>1</sup>HMR(δ,CDCl<sub>3</sub>):7.25-7.44(m,5H), 5.12(s,2H), 4.69-4.  
80(m,2H), 3.55(t,6.8Hz,4H), 2.74-2.92(m,2H), 2.25  
(t,11.4Hz,3.5Hz,1H), 1.55-2.04(m,14H)

Rf R 0.07

R<sub>2</sub> 0.09

実施例74 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピ  
ロリジン-4-カルボニル)-アミノイソ酪酸-チアゾ  
リジン-アミド

参考例45で得られた化合物(0.355g)と、チア  
ゾリジン(0.100g)を用いて、実施例55に準ず  
る方法で標記化合物を得た。(0.14g)

融点(℃):142.1~144.0

<sup>1</sup>HMR(δ,CDCl<sub>3</sub>):7.27-7.41(m,5H), 6.12(s,1H), 5.12(s,  
1H), 4.10-4.31(m,2H), 3.37(t,6.3Hz,2H), 3.01(t,6.3  
Hz,2H), 2.73-2.92(m,2H), 2.26(t,11.4Hz,3.5Hz,1H),  
1.51-1.91(m,18H)

Rf R 0.09

R<sub>2</sub> 0.15

実施例75 N-(1-(N-ベンジル-カルバモイ

ル)-ピロリジン-4-カルボニル)-(L)-プロリン  
-ピロリジン-アミド

参考例17で得られた化合物(1.31g)と、参考例  
38で得られた化合物(0.846g)を用いて、実施  
例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.28  
g)

融点(℃):非晶質

<sup>1</sup>HMR(δ,CDCl<sub>3</sub>):7.21-7.39(m,5H), 4.70-5.02(m,1H), 4.  
64(dd,8.1Hz,3.9Hz,1H), 4.42(s,2H), 4.04-4.15(m,2  
H), 3.30-3.95(m,6H), 2.60-2.97(m,2H), 2.51-2.65(m,  
1H), 1.67-2.36(m,12H)

Rf R 0.03

R<sub>2</sub> 0.01

実施例76 N-(1-(3-フェニルプロピオニル)-  
ピロリジン-4-カルボニル)-(L)-プロリン-  
ピロリジン-アミド

参考例18で得られた化合物(3.24g)と、参考例  
38で得られた化合物(2.10g)を用いて、実施例  
55に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.25g)

融点(℃):油状

<sup>1</sup>HMR(δ,CDCl<sub>3</sub>):7.13-7.35(m,5H), 4.49-4.69(m,2H), 3.  
30-3.92(m,7H), 2.85-3.08(m,3H), 2.50-2.79(m,3H),  
1.55-2.35(m,12H)

Rf R 0.08

R<sub>2</sub> 0.06

実施例77 N-(1-シナモイル-ピロリジン-4-  
カルボニル)-(L)-プロリン-ピロリジン-アミ  
ド

参考例19で得られた化合物(1.43g)と、参考例  
38で得られた化合物(0.846g)を用いて、実施  
例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.62  
g)

融点(℃):非晶質

<sup>1</sup>HMR(δ,CDCl<sub>3</sub>):7.63(d,15.5Hz,1H), 7.48-7.56(m,2H),  
7.30-7.42(m,3H), 6.88(d,15.5Hz,1H), 4.62-4.70(dd,  
8.1Hz,3.8Hz,1H), 3.95-4.80(m,2H), 3.31-3.86(m,6H),  
2.78-3.30(m,2H), 2.62-2.77(m,1H), 1.69-2.37(m,12  
H)

Rf R 0.04

R<sub>2</sub> 0.02

実施例78 N-(1-(N-ベンジル-カルバモイ  
ル)-ピロリジン-4-カルボニル)-1-アミノシク  
ロヘキサカルボン酸-ピロリジン-アミド

参考例47で得られた化合物(1.89g)と、ピロリ  
ジン(0.353g)を用いて、実施例55に準ずる方  
法で標記化合物を得た。(1.99g)

融点(℃):非晶質

<sup>1</sup>HMR(δ,CDCl<sub>3</sub>):7.21-7.40(m,5H), 5.70(s,1H), 4.78-4.  
95(m,2H), 4.42(d,4.4Hz,2H), 3.92-4.08(m,2H), 3.30-  
3.61(m,4H), 2.77-2.93(m,2H), 2.35(t,11.5Hz,3.5Hz,

1H), 1.21-2.11(m, 13H)

R: R 0.03

R 0.02

実施例 79 N-(1-シンナモイル-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸ピロリジン-アミド

参考例 48 で得られた化合物 (1.95 g) と、ピロリジン (0.368 g) を用いて、実施例 55 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (1.35 g)

融点 (°C): 215.1 ~ 218.3

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.65(d, 15.5Hz, 1H), 7.47-7.57(m, 2H), 7.31-7.43(m, 3H), 6.38(d, 15.4Hz, 1H), 5.66(s, 1H), 4.19-4.85(m, 1H), 1.02-4.35(m, 1H), 2.60-3.65(m, 6H), 2.47(t, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.20-2.11(m, 18H)

Rf R 0.04

R 0.03

実施例 80 N-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ピペリジン-4-カルボニル)-1-アミノシクロヘキサンカルボン酸-ピロリジン-アミド

参考例 49 で得られた化合物 (1.38 g) と、ピロリジン (0.257 g) を用いて、実施例 55 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (0.50 g)

融点 (°C): 173.5 ~ 174.6

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.14-7.35(m, 5H), 5.61(s, 1H), 4.56-4.71(m, 1H), 3.77-3.93(m, 1H), 3.25-3.68(m, 4H), 2.66-3.07(m, 3H), 2.51-2.78(m, 3H), 2.38(t, 11.4Hz, 3.9Hz, 1H), 1.21-2.11(m, 13H)

Rf R 0.06

R 0.05

実施例 81 N-(1-ベンゾイル-ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピロリジン-アミド

参考例 9 で得られた化合物 (1.17 g) と、参考例 36 で得られた化合物 (0.732 g) を用いて、実施例 55 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (1.00 g)

融点 (°C): 非晶質

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.30-7.48(m, 5H), 6.36(d, 9.1Hz, 1H), 4.62(dd, 8.9Hz, 6.5Hz, 1H), 4.50-4.85(m, 1H), 3.55-3.97(m, 2H), 3.30-3.56(m, 3H), 2.70-3.15(m, 2H), 2.43(t, 11.0Hz, 1.1Hz, 1H), 1.55-2.08(m, 9H), 0.96(d, 6.5Hz, 3H), 0.91(d, 6.7Hz, 3H)

Rf R 0.07

R 0.09

実施例 82 N-(1-フェニルアセチル-ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピロリジン-アミド

参考例 20 で得られた化合物 (1.24 g) と、参考例 36 で得られた化合物 (0.732 g) を用いて、実施例 55 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (1.26 g)

融点 (°C): 非晶質

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.20-7.42(m, 5H), 6.22-6.36(m, 1H), 4.59(dd, 8.9Hz, 6.4Hz, 1H), 4.50-4.67(m, 1H), 3.83-3.96(m, 1H), 3.73(s, 2H), 3.55-3.75(m, 1H), 3.32-3.55(m, 3H), 2.90-3.07(m, 1H), 2.60-2.78(m, 1H), 2.32(t, 11.2Hz, 3.7Hz, 1H), 1.38-2.07(m, 9H), 0.91(d, 6.7Hz, 3H), 0.89(dd, 6.7Hz, 2.9Hz, 3H)

Rf R 0.05

R 0.07

実施例 83 N-(1-(3-フェニルプロピオニル)-ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピロリジン-アミド

参考例 18 で得られた化合物 (1.44 g) と、参考例 36 で得られた化合物 (0.851 g) を用いて、実施例 55 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (1.02 g)

融点 (°C): 非晶質

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.07-7.28(m, 5H), 6.24(d, 8.7Hz, 1H), 4.51(dd, 8.9Hz, 6.6Hz, 1H), 4.45-4.61(m, 1H), 3.65-3.83(m, 1H), 3.23-3.69(m, 4H), 2.75-2.98(m, 3H), 2.13-2.69(m, 3H), 2.28(t, 11.2Hz, 4.0Hz, 1H), 1.37-2.02(m, 9H), 0.88(d, 6.8Hz, 3H), 0.83(d, 6.7Hz, 3H)

Rf R 0.05

R 0.07

実施例 84 N-(1-(4-フェニルブチリル)-ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピロリジン-アミド

参考例 21 で得られた化合物 (1.38 g) と、参考例 36 で得られた化合物 (0.732 g) を用いて、実施例 55 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (1.60 g)

融点 (°C): 油状

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.15-7.35(m, 5H), 6.31(d, 8.8Hz, 1H), 4.61(dd, 8.9Hz, 6.4Hz, 1H), 4.53-4.66(m, 1H), 3.58-3.85(m, 2H), 3.36-3.56(m, 3H), 2.90-3.07(m, 1H), 2.68(t, 7.4Hz, 2H), 2.53-2.70(m, 1H), 2.32(t, 7.4Hz, 2H), 2.28-2.42(m, 1H), 1.55-2.10(m, 11H), 0.96(d, 6.5Hz, 3H), 0.91(d, 6.8Hz, 3H)

Rf R 0.06

R 0.09

実施例 85 N-(1-シンナモイル-ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピロリジン-アミド

参考例 19 で得られた化合物 (1.43 g) と、参考例 36 で得られた化合物 (0.851 g) を用いて、実施例 55 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (1.74 g)

融点 (°C): 非晶質

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.64(d, 15.5Hz, 1H), 7.46-7.56(m, 2H), 7.30-7.42(m, 3H), 6.88(d, 15.5Hz, 1H), 6.40(d, 8.9Hz, 1H), 4.62(dd, 8.9Hz, 6.5Hz, 1H), 4.00-4.79(m, 2H), 3.36-3.77(m, 4H), 2.61-3.35(m, 2H), 2.45(t, 11.2Hz, 4.0Hz, 1H)

<sup>1</sup>H), 1.55-2.10(m, 9H), 0.95(d, 6.8Hz, 3H), 0.92(d, 6.7 Hz, 3H)

Rf R 0.06

R<sub>2</sub> 0.07

実施例86 N-(1-(2-クロロシナモイル)-  
-ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-パリン-ピ  
ロリジン-アミド

参考例22で得られた化合物(1.47g)と、参考例  
46で得られた化合物(0.851g)を用いて、実施  
例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.88  
g)

融点(°C): 非晶質

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.36(d, 15.6Hz, 1H), 7.55-7.63(m, 1H),  
7.35-7.44(m, 1H), 7.22-7.30(m, 2H), 6.85(d, 15.6Hz, 1  
H), 6.35(d, 8.8Hz, 1H), 4.63(dd, 8.9Hz, 6.4Hz, 1H), 4.5  
0-5.75(m, 1H), 4.00-4.24(m, 1H), 3.63-3.76(m, 1H), 3.  
35-3.58(m, 3H), 3.02-3.30(m, 1H), 2.70-3.00(m, 1H), 2.  
45(t, 11.2Hz, 3.9Hz, 1H), 1.65-2.10(m, 9H), 0.96(d, 6.  
8Hz, 3H), 0.92(d, 6.8Hz, 3H)

Rf R 0.06

R<sub>2</sub> 0.09

実施例87 N-(1-(3-クロロシナモイル)-  
-ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-パリン-ピ  
ロリジン-アミド

参考例23で得られた化合物(1.47g)と、参考例  
36で得られた化合物(0.851g)を用いて、実施  
例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.74  
g)

融点(°C): 非晶質

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.37(d, 15.5Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.25-  
7.40(m, 3H), 6.85(d, 15.5Hz, 1H), 6.34(d, 8.9Hz, 1H),  
4.63(dd, 8.9Hz, 6.4Hz, 1H), 4.50-4.80(m, 1H), 4.00-4.25  
(m, 1H), 3.63-3.75(m, 1H), 3.35-3.57(m, 3H), 3.04-3.3  
5(m, 1H), 2.65-3.00(m, 1H), 2.45(t, 11.1Hz, 4.0Hz, 1  
H), 1.65-2.10(m, 9H), 0.97(d, 6.8Hz, 3H), 0.92(d, 6.8H  
z, 3H)

Rf R 0.06

R<sub>2</sub> 0.09

実施例88 N-(1-(4-クロロシナモイル)-  
-ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-パリン-ピ  
ロリジン-アミド

参考例24で得られた化合物(1.47g)と、参考例  
46で得られた化合物(0.851g)を用いて、実施  
例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.95  
g)

融点(°C): 非晶質

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.59(d, 15.5Hz, 1H), 7.45(d, 8.6Hz, 2H),  
7.34(d, 8.5Hz, 2H), 6.85(d, 15.5Hz, 1H), 6.35(d, 8.8Hz,  
1H), 4.63(dd, 9.0Hz, 6.3Hz, 1H), 4.50-4.77(m, 1H), 4.0  
0-4.25(m, 1H), 3.53-3.76(m, 1H), 3.35-3.58(m, 3H), 2.50

64-3.32(m, 2H), 2.45(t, 11.2Hz, 3.9Hz, 1H), 1.65-2.10  
(m, 9H), 0.96(d, 6.8Hz, 3H), 0.91(d, 6.8Hz, 3H)

Rf R 0.05

R<sub>2</sub> 0.08

実施例89 N-(1-(N-ベンジルカルバモイル)-  
-ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-パリン-ピ  
ロリジン-アミド

参考例17で得られた化合物(1.31g)と、参考例  
36で得られた化合物(0.851g)を用いて、実施  
例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.70  
g)

融点(°C): 192.8 ~ 193.8

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.22-7.38(m, 5H), 6.33(d, 8.8Hz, 1H),  
4.67-4.86(m, 1H), 4.61(dd, 8.9Hz, 6.6Hz, 1H), 4.22(s, 2  
H), 3.90-4.07(m, 2H), 3.35-3.75(m, 4H), 2.78-2.92(m,  
2H), 2.32(t, 11.3Hz, 3.9Hz, 1H), 1.62-2.08(m, 9H), 0.  
96(d, 6.7Hz, 3H), 0.91(d, 6.7Hz, 3H)

Rf R 0.03

R<sub>2</sub> 0.02

20 実施例90 N-(1-(N-フェニル-カルバミ  
-ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-パリン-  
-ピロリジン-アミド

参考例10で得られた化合物(1.24g)と、参考例  
36で得られた化合物(0.732g)を用いて、実施  
例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.55  
g)

融点(°C): 非晶質

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.23-7.38(m, 4H), 6.99-7.07(m, 1H), 6.  
45(s, 1H), 6.28-6.40(m, 1H), 4.62(dd, 8.9Hz, 6.4Hz, 1  
H), 4.02-4.17(m, 2H), 3.62-3.75(m, 1H), 3.35-3.55(m,  
3H), 2.68-3.04(m, 2H), 2.37(t, 11.2Hz, 4.0Hz, 1H), 1.  
62-2.09(m, 9H), 0.96(d, 6.8Hz, 3H), 0.92(d, 6.8Hz, 3H)

Rf R 0.02

R<sub>2</sub> 0.06

実施例91 N-(1-(N-2-クロロフェニル  
カルバモイル)-ピペリジン-4-カルボニル)-  
(L)-パリン-ピロリジン-アミド

参考例25で得られた化合物(1.41g)と、参考例  
36で得られた化合物(0.732g)を用いて、実施  
例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.86  
g)

融点(°C): 非晶質

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 8.17(dd, 8.4Hz, 1.5Hz, 1H), 7.33(dd, 8.0  
Hz, 1.5Hz, 1H), 7.24(t, 8.1Hz, 1H), 7.02(s, 1H), 6.95(d  
1.1.5Hz, 7.6Hz, 1H), 6.36(d, 9.2Hz, 1H), 4.63(dd, 8.9H  
z, 6.4Hz, 1H), 4.06-4.20(m, 2H), 3.64-3.75(m, 1H), 3.3  
7-3.57(m, 3H), 2.94-3.08(m, 2H), 2.41(t, 11.1Hz, 4.0H  
z, 1H), 1.65-2.10(m, 9H), 0.96(d, 6.8Hz, 3H), 0.92(d,  
6.8Hz, 3H)

Rf R 0.06

R 0.11

実施例 9 2 N-〔1-(N-3-クロロフェニル-カルバモイル)-ピペリジン-4-カルボニル〕-(L)-  
-バリン-ピロリジン-アミド

参考例 2 6 で得られた化合物 (1.41 g) と、参考例  
3 6 で得られた化合物 (0.851 g) を用いて、実施  
例 5 5 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (1.86  
g)

融点 (°C) : 200.1 ~ 202.4

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.46 (t, 2.0Hz, 1H), 7.13-7.30 (m, 2H),  
6.99 (dt, 1.8Hz, 6.1Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.39 (d, 8.8Hz,  
1H), 4.61 (dd, 8.9Hz, 6.5Hz, 1H), 4.02-4.17 (m, 2H), 3.6  
0-3.73 (m, 1H), 3.35-3.55 (m, 3H), 2.86-3.02 (m, 2H), 2.  
47 (t, 11.2Hz, 4.0Hz, 1H), 1.65-2.10 (m, 9H), 0.96 (d, 6.  
8Hz, 3H), 0.91 (d, 6.7Hz, 3H)

Rf R 0.03

R 0.09

実施例 9 3 N-〔1-(N-4-クロロフェニル-カル  
バモイル)-ピペリジン-4-カルボニル〕-(L)-  
-バリン-ピロリジン-アミド

参考例 2 7 で得られた化合物 (1.41 g) と、参考例  
3 6 で得られた化合物 (0.851 g) を用いて、実施  
例 5 5 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (2.08  
g)

融点 (°C) : 215.3 ~ 218.0

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.20-7.35 (m, 3H), 6.55 (s, 1H), 6.36 (d,  
9.1Hz, 1H), 4.62 (dd, 8.9Hz, 6.4Hz, 1H), 4.00-4.15 (m, 2  
H), 3.62-3.73 (m, 1H), 3.37-3.55 (m, 3H), 2.57-3.02 (m,  
2H), 2.37 (t, 11.1 Hz, 3.9Hz, 1H), 1.65-2.10 (m, 9H), 0.  
95 (d, 6.8Hz, 3H), 0.91 (d, 6.8Hz, 3H)

Rf R 0.03

R 0.06

実施例 9 4 N-〔1-(1-ナフトイル)-ピペリジ  
ン-4-カルボニル〕-(L)-バリン-ピロリジン-  
アミド

参考例 2 8 で得られた化合物 (1.42 g) と、参考例  
3 6 で得られた化合物 (0.851 g) を用いて、実施  
例 5 5 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (1.89  
g)

融点 (°C) : 非晶質

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.74-7.95 (m, 3H), 7.33-7.64 (m, 4H), 6.  
40-6.45 (m, 1H), 1.83-1.99 (m, 1H), 1.55-1.67 (m, 1H),  
1.80-3.76 (m, 1H), 3.34-3.60 (m, 4H), 2.83-3.63 (m, 2H),  
1.34-2.50 (m, 1H), 1.50-2.13 (m, 9H), 0.97 (d, 6.8Hz, 3  
H), 0.93 (d, 6.8Hz, 3H)

Rf R 0.08

R 0.09

実施例 9 5 N-〔1-(2-ナフトイル)-ピペリジ  
ン-4-カルボニル〕-(L)-バリン-ピロリジン-  
アミド

196

参考例 2 9 で得られた化合物 (1.42 g) と、参考例  
3 6 で得られた化合物 (0.851 g) を用いて、実施  
例 5 5 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (1.80  
g)

融点 (°C) : 非晶質

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.82-7.95 (m, 4H), 7.45-7.58 (m, 3H), 6.  
36 (d, 8.8Hz, 1H), 4.63 (dd, 9.0Hz, 6.5Hz, 1H), 4.50-5.00  
(m, 1H), 3.60-4.15 (m, 2H), 3.35-3.60 (m, 3H), 2.80-3.20  
(m, 1H), 2.38-2.52 (m, 1H), 1.10-2.10 (m, 9H), 0.97 (d,  
6.8Hz, 3H), 0.92 (d, 6.8Hz, 3H)

Rf R 0.08

R 0.10

実施例 9 6 N-〔1-(1-ベンジルオキシカルボニル-  
ピペラジン-4-カルボニル)メチル〕カルバミン酸ピ  
ロリジンアミド

参考例 4 6 で得られた化合物 (2.57 g) の酢酸エチ  
ル (15 ml) 溶液に Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.59 g) の水  
溶液 (15 ml) を加えた。塩水で -10°C に冷却し、  
攪拌しながらクロロ炭酸フェニル (1.88 ml) を加  
え、さらに 1 時間攪拌させた。酢酸エチルと水を加え、  
酢酸エチル層を分取した。酢酸エチル層を飽和食塩水で  
洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留  
去した。残留物をエーテルより結晶化した。得られた結  
晶 (1.0 g) のクロロホルム溶液に、氷冷攪拌下ピロ  
リジン (0.426 ml) を加えた。一夜攪拌後、さら  
にピロリジン (0.426 ml) を加え、一夜攪拌し  
た。反応溶液を減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶  
解し、1N-塩酸、飽和食塩水、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶  
液、飽和食塩水で洗浄した。次に、酢酸エチル層を無水  
硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留  
物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エ  
ーテルヘキサンより結晶化させ、標記化合物 (0.73  
7 g) を得た。

【0095】 融点 (°C) : 137.4 ~ 138.6

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.27-7.43 (m, 5H), 5.15-5.37 (m, 1H), 5.  
15 (s, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.25-3.70 (m, 12H), 1.80-2.00  
(m, 4H)

Rf R 0.06

R 0.06

実施例 9 7 N-〔1-(4-メチルベンゼンスルホニ  
ル)-ピペリジン-4-カルボニル〕-(L)-バリン-  
ピロリジン-アミド

参考例 1 1 で得られた化合物 (1.42 g) と、参考例  
3 6 で得られた化合物 (0.851 g) を用いて、実施  
例 5 5 に準ずる方法で標記化合物を得た。 (1.76  
g)

融点 (°C) : 非晶質

NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>) : 7.64 (d, 8.3Hz, 2H), 7.32 (d, 8.3Hz, 2H),  
6.26 (d, 8.8Hz, 1H), 4.58 (dd, 8.9Hz, 6.3Hz, 1H), 3.60-3.  
82 (m, 3H), 3.32-3.53 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.25-2.45



(a, 2H), 1.70-2.15(m, 9H), 0.92(d, 6.7Hz, 3H), 0.96(d, 6.5Hz, 3H)

Rf R: 0.18

R<sub>2</sub> 0.25

実施例98 3-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸ピロリジンアミド

参考例30で得られた化合物(2.2g)と、参考例31で得られた化合物(1.79g)を用いて、実施例61に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.9g)

融点(℃): 108.7~109.5

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.30-7.40(m, 5H), 5.14(s, 2H), 3.40-3.65(m, 12H), 2.60-2.75(m, 4H), 1.80-2.10(m, 4H)

Rf R: 0.05

R<sub>2</sub> 0.07

実施例99 3-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸チアゾリジンアミド

参考例30で得られた化合物(2.2g)と、参考例31で得られた化合物(1.98g)を用いて、実施例61に準ずる方法で標記化合物を得た。(2.7g)

融点(℃): 151.1~152.0

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.30-7.41(m, 5H), 5.15(s, 2H), 4.57(s, 2H), 3.82(dd, J=12Hz, 4Hz, 2H), 3.45-3.70(m, 8H), 3.10-3.11(J=6Hz, 1H), 2.99(t, J=6Hz, 1H), 2.70(s, 4H) Rf R: 0.10

R<sub>2</sub> 0.13

実施例100 3-(4-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-1-カルボニル)-プロピオン酸ピロリジンアミド

参考例31で得られた化合物(0.5g)と、参考例32で得られた化合物(0.359g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.4g)

融点(℃): 53.3~61.0

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.30-7.40(m, 5H), 5.12(s, 2H), 4.35-4.45(m, 1H), 3.85-3.95(m, 1H), 3.40-3.55(m, 4H), 2.50-2.90(m, 6H), 1.55-2.20(m, 8H)

Rf R: 0.10

R<sub>2</sub> 0.11

実施例101 3-(4-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-1-カルボニル)-プロピオン酸チアゾリジンアミド

参考例31で得られた化合物(0.5g)と、参考例31で得られた化合物(0.397g)を用いて、実施例62に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.3g)

融点(℃): 61.3~65.6

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.30-7.40(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.57(s, 2H), 4.30-4.45(m, 1H), 3.75-3.95(m, 3H), 3.15(m, 1H), 3.09(t, J=6Hz, 1H), 2.93(t, J=6Hz, 1H), 2.55-2.90(m, 6H), 1.55-2.05(m, 1H)

Rf R: 0.18

R<sub>2</sub> 0.22

実施例102 E-3-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸ピロリジンアミド

参考例30で得られた化合物(1.1g)と、参考例34で得られた化合物(0.845g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.74g) 収率

10 融点(℃): 149.7~151.1

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.30-7.45(m, 6H), 7.24-(d, J=13.8Hz, 1H), 5.15(s, 2H), 3.45-3.75(m, 12H), 1.35-2.05(m, 4H)

Rf R: 0.06

R<sub>2</sub> 0.10

実施例103 Z-3-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-4-カルボニル)-アクリル酸ピロリジンアミド

参考例35で得られた化合物(845mg)のクロロホルム(50ml)溶液に、氷冷撹拌下ジシクロヘキシルカルボジイミド(1.23g)を少量ずつ加えた。30分間撹拌後参考例30で得られた化合物(1.1g)のクロロホルム(20ml)溶液を滴下し、室温で一晩撹拌した。不溶物を濾去し、濾液を1N-塩酸、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより標記化合物を得た(0.28g)。

[0096] 収率

融点(℃): 油状

30 NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.35(m, 5H), 6.35(d, J=11Hz, 1H), 6.28(d, J=11Hz, 1H), 5.14(s, 2H), 3.35-3.80(m, 12H), 1.80-2.05(m, 4H)

Rf R: 0.06

R<sub>2</sub> 0.05

実施例104 E-3-(4-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン-1-カルボニル)-アクリル酸ピロリジンアミド

参考例31で得られた化合物(1.53g)と、参考例34で得られた化合物(0.845g)を用いて、実施例55に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.28g)

融点(℃): 非晶質

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.43(d, J=15Hz, 1H), 7.30-7.40(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.40-4.50(m, 1H), 3.95-4.05(m, 1H), 3.60(t, J=6Hz, 2H), 3.55(t, J=6Hz, 2H), 3.15-3.30(m, 1H), 2.90-3.03(m, 1H), 2.63(t, J=14Hz, 4.5Hz, 1H), 1.50-2.10(m, 8H)

Rf R: 0.07

R<sub>2</sub> 0.10

50 実施例105 Z-3-(4-ベンジルオキシカルボニル-

ル-ビペリジン-1-カルボニル)-N-アクリル酸ピロリジンアミド

参考例31で得られた化合物(2.3g)と、参考例35で得られた化合物(1.35g)を用いて、実施例103に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.72g)

融点(°C): 油状

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.30-7.40(m, 5H), 6.35(d, J=11Hz, 1H), 6.25(d, J=11Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 4.40(dt, J=13Hz, 3Hz, 1H), 3.75(dt, J=13Hz, 4Hz, 1H), 3.35-3.60(m, 4H), 3.15(ddd, J=14Hz, 11Hz, 3Hz, 1H), 2.95(ddd, J=14Hz, 11Hz, 3H), 2.1H), 2.55(t, J=10Hz, 4Hz, 1H), 1.65-2.10(m, 8H)

R<sub>f</sub> R<sub>0</sub> 0.08

R<sub>0</sub> 0.07

実施例106 (1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-ピロリジンアミド

参考例36で得られた化合物(0.85g)及び参考例30で得られた化合物(1.101g)の無水テトラヒドロフラン溶液に氷冷機下でカルボニルジイミダゾール(0.811g)の無水テトラヒドロフラン溶液を滴下し、一度攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残留物をジクロロメタンに溶解し、1N-塩酸、飽和食塩水、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、飽和食塩水で洗浄した。次にジクロロメタン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(1.13g)を得た。(0.097)収率

融点(°C): 非晶質

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 7.30-7.44(m, 5H), 5.31(d, 8.6Hz, 1H), 5.15(s, 2H), 4.48(ddd, 8.5Hz, 6.6Hz, 1H), 3.67-3.82(m, 1H), 3.33-3.62(m, 11H), 1.78-2.06(m, 5H), 0.97(d, 6.5H, 2.3H), 0.93(d, 6.5Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R<sub>0</sub> 0.11

R<sub>0</sub> 0.17

実施例107 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-メチオニン-2-ホルミルピロリジンアミド

参考例41で得られた化合物(3.95g)と、L-チオプロリンメチルエステル塩酸塩(1.66g)を用いて、実施例62に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られた縮合体を用いて、実施例59に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.05g)

融点(°C): 油状

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 9.46-9.63(m, 1H), 7.22-7.43(m, 3H), 6.32-6.41(m, 1H), 5.12(s, 2H), 4.85-5.03(m, 1H), 4.00-4.65(m, 3H), 3.35-3.95(m, 2H), 2.40-3.00(m, 4H), 1.35-1.38(m, 14H)

R<sub>f</sub> R<sub>0</sub> 0.14

R<sub>0</sub> 0.19

実施例108 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-

ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-メチオニン-2-ホルミルチアソリジンアミド

参考例41で得られた化合物(3.95g)と、L-チオプロリンメチルエステル塩酸塩(1.84g)を用いて、実施例62に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られた縮合体を用いて、実施例59に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.38g)

融点(°C): 非晶質

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 9.45-9.57(m, 1H), 7.24-7.45(m, 5H), 6.17-6.35(m, 1H), 5.12(s, 2H), 4.35-5.20(m, 4H), 4.05-4.34(m, 2H), 3.10-3.50(m, 2H), 2.70-3.00(m, 2H), 2.23-2.70(m, 3H), 1.33-2.20(m, 9H)

R<sub>f</sub> R<sub>0</sub> 0.15

R<sub>0</sub> 0.43

実施例109 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-2-ホルミルピロリジンアミド

参考例3で得られた化合物(2.21g)と、参考例39で得られた化合物(1.99g)を用いて、実施例55に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたアコリル誘導体を用いて、実施例59に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.67g)

融点(°C): 非晶質

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 9.52(s, 1H), 7.25-7.42(m, 5H), 6.27(d, 8.9Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 4.66(ddd, 8.9Hz, 6.6Hz, 1H), 4.49-4.58(m, 1H), 4.04-4.35(m, 2H), 3.56-3.91(m, 2H), 2.70-2.95(m, 2H), 2.31(t, 11.3Hz, 3.8Hz, 1H), 1.55-2.30(m, 10H)

R<sub>f</sub> R<sub>0</sub> 0.11

R<sub>0</sub> 0.22

実施例110 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-2-ホルミルチアソリジンアミド

参考例3で得られた化合物(3.42g)と、参考例40で得られた化合物(3.85g)を用いて、実施例55に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたチオプロリンエチルエステル誘導体を用いて、実施例59に準ずる方法で標記化合物を得た。(0.50g)

融点(°C): 非晶質

NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 9.45(s, 1H), 7.28-7.43(m, 5H), 6.40-6.50(m, 1H), 5.12(s, 2H), 4.00-5.10(m, 6H), 3.10-3.44(m, 2H), 2.70-2.93(m, 2H), 2.31(ddd, 11.4Hz, 3.7Hz, 1H), 1.30-2.20(m, 5H), 1.05(d, 6.7Hz, 3H), 0.96(d, 6.7Hz, 3H)

R<sub>f</sub> R<sub>0</sub> 0.10

R<sub>0</sub> 0.32

実施例111 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-ビペリジン-4-カルボニル)-(L)-プロリン-2-ホルミルピロリジンアミド

参考例42で得られた化合物(2.38g)と、L-プ

ロリノール (0.607 g) を用いて、実施例 6 2 に準  
る方法で縮合反応を行なった。更に得られたプロリノ  
ール誘導体を用いて、実施例 5 9 に準ずる方法で標記化  
化合物を得た。(0.22 g)

融点 (°C) : 油状

NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 9.52 (s, 1H), 7.25-7.41 (m, 5H), 5.12 (s,  
2H), 4.54-4.72 (m, 2H), 4.07-4.35 (m, 2H), 3.45-3.95  
(m, 4H), 2.72-2.95 (m, 2H), 2.49-2.65 (m, 1H), 1.40-2.3  
2 (m, 12H)

Rf R 0.07

R<sub>2</sub> 0.07

実施例 112 N-(1-ベンジルオキシカルボニル  
-ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-プロリン-2  
-ホルミルチアゾリジン-アミド

参考例 4 2 で得られた化合物 (2.31 g) と、L-チ  
オプロリノール (0.802 g) を用いて、実施例 5 5  
に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたチオ  
プロリノール誘導体を用いて、実施例 5 9 に準ずる方法  
で標記化合物を得た。(1.82 g)

融点 (°C) : 非晶質

NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 9.45-9.60 (m, 1H), 7.25-7.45 (m, 5H), 5.  
12 (s, 2H), 4.33-4.45 (m, 4H), 4.05-4.33 (m, 2H), 3.53-  
3.83 (m, 2H), 2.70-3.53 (m, 4H), 2.45-2.65 (m, 1H), 1.50  
-2.45 (m, 8H)

Rf R 0.06

R<sub>2</sub> 0.11

実施例 113 N-(1-ベンジルオキシカルボニル  
-ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-チオプロリン  
2-ホルミルピロリジン-アミド

参考例 4 3 で得られた化合物 (3.33 g) と、L-プ  
ロリノール (0.809 g) を用いて、実施例 6 2 に準  
る方法で縮合反応を行なった。更に得られたプロリノ  
ール誘導体を用いて、実施例 5 9 に準ずる方法で標記化  
化合物を得た。(0.57 g)

融点 (°C) : 非晶質

NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 9.52 (s, 1H), 7.25-7.45 (m, 5H), 5.12 (s,  
2H), 5.05 (d, 7.3 Hz, 1H), 4.55-4.77 (m, 3H), 4.07-4.34  
(m, 2H), 3.50-3.98 (m, 2H), 3.12-3.45 (m, 2H), 2.75-3.00  
(m, 2H), 2.54-2.70 (m, 1H), 1.50-2.28 (m, 8H)

Rf R 0.08

R<sub>2</sub> 0.16

実施例 114 N-(1-ベンジルオキシカルボニル  
-ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-チオプロリン  
2-ホルミルチアゾリジン-アミド

参考例 4 3 で得られた化合物 (4.40 g) と、L-チ  
オプロリノール (1.46 g) を用いて、実施例 5 5 に  
準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたチオプ  
ロリノール誘導体を用いて、実施例 5 9 に準ずる方法で  
標記化合物を得た。(1.50 g)

融点 (°C) : 非晶質

NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 9.45-9.53 (m, 1H), 7.25-7.43 (m, 5H), 5.  
12 (s, 2H), 4.10-5.50 (m, 5H), 2.50-3.60 (m, 7H), 1.45-  
2.10 (m, 4H)

Rf R 0.10

R<sub>2</sub> 0.29

実施例 115 N-(1-ベンジルオキシカルボニル-  
ピペリジン-4-カルボニル)-(L)-アミノシクロヘキ  
サンカルボン酸-2-ホルミルピロリジン-アミド

参考例 4 4 で得られた化合物 (2.45 g) と、L-プ  
ロリノール (0.607 g) を用いて、実施例 5 5 に準  
ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたプロリノ  
ール誘導体を用いて、実施例 5 9 に準ずる方法で標記化  
化合物を得た。(0.137 g)

融点 (°C) : 非晶質

NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 9.48 (s, 1H), 7.25-7.46 (m, 5H), 5.70 (s,  
1H), 5.12 (s, 2H), 4.40-4.51 (m, 1H), 4.09-4.39 (m, 2H),  
3.42-3.67 (m, 2H), 2.70-3.00 (m, 2H), 2.36 (dd, 11.5 Hz,  
3.7 Hz, 1H), 1.20-2.20 (m, 15H)

Rf R 0.10

R<sub>2</sub> 0.18

実施例 116 N-(1-(2-ナフトイル)-ピペリ  
ジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-2-ホルミ  
ルチアゾリジン-アミド

参考例 2 9 で得られた化合物 (4.76 g) と、参考例  
4 6 で得られた化合物 (4.37 g) を用いて、実施例  
6 2 に準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られた  
チオプロリンエチルエステル誘導体を用いて、実施例 5  
9 に準ずる方法で標記化合物を得た。(1.26 g)

融点 (°C) : 非晶質

NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 9.51 (s, 1H), 7.80-8.00 (m, 4H), 7.44-7.  
67 (m, 3H), 6.11-6.29 (m, 1H), 4.30-5.08 (m, 5H), 3.60-  
4.20 (m, 1H), 2.80-3.50 (m, 4H), 2.30-2.53 (m, 1H), 1.40  
-2.70 (m, 5H), 1.07 (d, 6.8 Hz, 3H), 0.98 (d, 6.7 Hz, 3H)

Rf R 0.66

R<sub>2</sub> 0.15

実施例 117 (1-ベンジルオキシカルボニル-ピ  
ペリジン-4-カルボニル)-(L)-バリン-2-ホル  
ミルピロリジン-アミド

実施例 11 で得られた化合物 (1.45 g) を参考例 7  
に準ずる方法で加水分解し、得られたカルボン酸と L-  
プロリノール (0.361 g) を用いて、実施例 6 2 に  
準ずる方法で縮合反応を行なった。更に得られたプロリ  
ノール誘導体を用いて、実施例 5 9 に準ずる方法で標記  
化合物を得た。(0.80 g)

融点 (°C) : 非晶質

NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 9.52 (d, 1.6 Hz, 1H), 7.27-7.45 (m, 5H),  
5.15 (s, 3H), 4.48-4.57 (m, 1H), 3.30-3.70 (m, 9H), 1.85  
-2.20 (m, 5H), 1.05 (d, 6.7 Hz, 3H), 0.96 (d, 6.7 Hz, 3H)

Rf R 0.09

R<sub>2</sub> 0.18

実施例118 3-(1-ベンジルオキシカルボニル-  
ヒペラジン-4-カルボニル)-プロピオン酸-2-ホ  
ルミル-ピロリジン-アミド

参考例50で得られた化合物(3g)とL-プロリノ  
ール(0.946g)を用いて、実施例62に準ずる方法  
で縮合反応を行なった。更に得られたプロリノール誘導  
体を用いて、実施例59に準ずる方法で標記化合物を得  
た。(1.1g)

融点(°C): 油状

<sup>1</sup>HMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 5.49(d, J=3Hz, 1H), 7.50-7.40(m, 5H),  
3.14(s, 2H), 4.40-4.45(m, 1H), 3.45-3.70(m, 10H), 3.5  
0-3.90(m, 4H), 1.90-2.15(m, 4H)

RI R 0.09

R 0.03

実施例119 3-(4-ベンジルオキシカルボニル-  
ヒペラジン-1-カルボニル)-プロピオン酸-2-ホ  
ルミル-ピロリジン-アミド

参考例51で得られた化合物(1.7g)と、L-プロ  
リノール(0.606g)を用いて、実施例62に準ず  
る方法で縮合反応を行なった。更に得られたプロリノール  
誘導体を用いて、実施例59に準ずる方法で標記化合  
物を得た。(0.5g)

融点(°C): 油状

<sup>1</sup>HMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 7.50-7.45(m, 5H), 7.30-7.42(m, 5H), 5.13(s,  
1H), 4.30-4.45(m, 2H), 3.53(m, 1H), 3.57-3.75(m, 2H),  
3.12(t, J=12H, 1H), 2.55-2.90(m, 6H), 1.90-2.10(m, 6

H), 1.57-1.71(m, 2H)

RI R 0.12

R 0.12

実施例120 抗プロリルエンドペプチダーゼ活性の測  
定

抗プロリルエンドペプチダーゼ活性の測定は芳本及び鶴  
(芳本忠および鶴大典, 蛋白質核酸酵素, 29, 127  
~133(1984))の方法を一部改良して測定した。  
即ち、250mL/mIプロリルエンドペプチダーゼ溶  
液50μL、被験薬溶液(10%DMSO)25μL、  
精製水25μL及び200mMリン酸緩衝液(pH7.  
0)350μLを含む混合液を37°Cで3分間加温し  
た。反応は2.5mM Z-Gly-Pro-p.NA溶  
液(40%Dioxan)50μLを加えて開始し、3  
7°Cで正確に10分間反応した後、10%トリトンX-  
100を含む酢酸緩衝液(pH4.0)500μLを加  
えて反応を停止し、410nmでの吸光度(a)を測定  
した。

【0098】同時に被験薬溶液の代わりに10%DMS  
O溶液のみを用いた盲検の吸光度(b)を測定し、プロ  
リルエンドペプチダーゼ阻害率を次式により計算し、5  
0%阻害に必要な量(IC<sub>50</sub>)を求めた。

【0099】 $((b-a)/b) \times 100$

【0100】

【次1】

実施例	IC <sub>50</sub> (μM)	実施例	IC <sub>50</sub> (μM)	実施例	IC <sub>50</sub> (μM)
1	8.0	57	0.12	89	0.55
3	13.6	58	0.10	91	0.075
12	3.3	69	0.25	95	0.0069
20	5.3	70	0.14	107	0.0039
22	4.6	71	0.93	108	0.0020
25	8.5	72	3.50	109	0.00054
29	4.6	73	0.59	110	0.00007
40	3.5	76	0.26	111	0.0011
41	6.1	77	0.24	112	0.0039
53	6.5	78	1.10	113	0.0012
63	0.57	83	2.76	114	0.0015
64	0.59	85	0.24	115	0.0005
65	0.955	86	0.17	117	0.0017
87	0.062	88	0.033	118	0.0057
		112	0.001152	119	0.0026

フロントページの続き

(51) Int. Cl.

C 0 7 C 63.74

53.737

271.15

317.24

317.11

C 0 7 D 205.11

207.16

207.18

211.02

211.02

211.06

223.06

225.02

243.04

401.06

413.06

417.06

A 6 1 K 31.16

31.165

31.185

31.19

31.195

31.215

31.22

31.235

31.255

31.295

31.31

発明記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

Z 9279-4H

Z 9279-4H1

6917-4H

8217-4H

8217-4H

7019-4C

7019-4C

7019-4C

9165-4C

9165-4C

9165-4C

6701-4C

6701-4C

7180-4C

8829-4C

8829-4C

9051-4C

8413-4C

8413-4C

8413-4C

8413-4C

A E D

8413-4C

8413-4C

8413-4C

8413-4C

8413-4C

7475-4C

7475-4C

(6) 発明者 関根 安男

東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レ  
ビオ株式会社内

(7) 発明者 堀田 昌裕

東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レ  
ビオ株式会社内

(72) 発明者 船橋 二郎

東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レ  
ビオ株式会社内

(73) 発明者 高崎 和彦

東京都新宿区下落合4丁目6番7号富士レ  
ビオ株式会社内